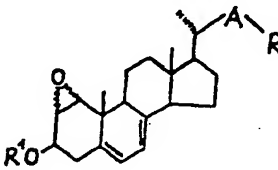


**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :  <b>C07J 71/00, 9/00, 51/00</b>  <b>// C07C 401/00</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 92/14746</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>3. September 1992 (03.09.92)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE92/00128</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>19. Februar 1992 (19.02.92)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten:  <b>P 41 05 503.9</b>      <b>19. Februar 1991 (19.02.91)</b>      <b>DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>JENA-PHARM GMBH [DE/DE]; Otto-Schott-Straße 15, Postfach 150, D-6900 Jena (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und          (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : <b>SCHÖNECKER, Bruno [DE/DE]; Maxim-Gorki-Straße 131, D-6900 Jena (DE). DROESCHER, Peter [DE/DE]; Engelsring 18, D-5300 Weimar (DE). ADAM, Günter [DE/DE]; Schülerhof 6, D-4020 Halle (DE). MARQUARDT, Volker [DE/DE]; Große Steinstraße 56, D-4020 Halle (DE). WALTHER, Dirk [DE/DE]; Kastanienstraße 5, D-6902 Jena-Lobeda (DE). FISCHER, Reinald [DE/DE]; Golmsdorfer Straße 24, D-6900 Jena (DE). PROUSA, Richard [DE/DE]; Kurt-Zier-Straße 13, D-6902 Jena-Lobeda (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.</b></p> <p>Veröffentlicht  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>STARTING COMPOUNDS FOR PREPARING CALCITRIOL AND ITS DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING THESE STARTING COMPOUNDS AND INTERMEDIATE PRODUCTS FOR THIS METHOD</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>AUSGANGSVERBINDUNGEN ZUR HERSTELLUNG VON CALCITRIOL SOWIE DESSEN ABKÖMMLINGEN, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DIESER AUSGANGSVERBINDUNGEN SOWIE ZWISCHENPRODUKTE FÜR DIESES VERFAHREN</b></p>		
 <div style="position: absolute; left: 570px; top: 650px;">(1)</div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Starting compounds for preparing calcitriol (1α, 25-dihydroxycholecalciferol) and its derivatives showing, as compared with calcitriol, some modifications, particularly in the C-17 lateral chain, a method for preparing these starting compounds and intermediate products for this method are described. The new compounds have the general formula (1), wherein R<sup>1</sup> stands for a hydrogen atom, an alkyl, silyl, acyl, aryl, alkoxycarbonyl or alkoxyalkyl group whose meaning is more closely defined in the description and either a) A stands for a methylene group and R the residue -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>OH (n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), wherein R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> stand independently for a hydrogen atom, a C<sub>1-4</sub> alkyl group or R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> stand for a cyclopropyl to cyclohexyl ring or b) A stands for a direct bond and R a carbaldehyde residue. The new compounds are prepared from the known compound (20S)-20-hydroxymethyl-1,14-pregnadien-3-one by isomerization to the 1,5-dien-3-one and then, in case a) conversion of the 20-hydroxymethyl group to a 20-sulfonyloxymethyl group, reduction of the 3-keto group to the hydroxy group, construction of the side chain, oxidation to the 7-keto compound, epoxidation in the 1,2 position, conversion of the 7-ketone to the corresponding tosylhydrazide and reduction of the 7-tosylhydrazide with lithium aluminium hydride. In case b), the 20-hydroxymethyl group is protected by a protective group which is readily split off, the 5,7-diene is prepared as in a), the protective group is split off and the 20-hydroxymethyl compound is oxidized to the corresponding aldehyde.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

(57) Zusammenfassung Es werden neue Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Calcitriol (1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol) sowie dessen Abkömmlingen, die u.a. in der C-17-Seitenkette verglichen mit Calcitriol Modifikationen aufweisen, Verfahren zur Herstellung dieser Ausgangsverbindungen sowie Zwischenprodukte für dieses Verfahren beschrieben. Die neuen Ausgangsverbindungen besitzen die allgemeine Formel (I), worin R<sup>1</sup> ein H-Atom, eine Alkyl-, Silyl-, Acyl-, Aroyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Alkoxyalkylgruppe mit in der Beschreibung genauer definierter Bedeutung sowie entweder a) A eine Methylengruppe und R den Rest  $-(CH_2)_n-CH_2-CR^2R^3OH$  (n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander jeweils für ein H-Atom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für einen Cyclopropyl- bis Hexylring stehen oder b) A eine direkte Bindung und R einen Carbaldehydrest bedeuten. Die neuen Verbindungen werden ausgehend von der bekannten Verbindung (20S)-20-Hydroxymethyl-1,4-pregnandien-3-on durch Isomerisierung zum 1,5-Dien-3-on und dann im Fall a), Überführung der 20-Hydroxymethyl- in eine 20-Sulfonyloxymethylgruppe, Reduktion der 3-Keto- zur Hydroxygruppe, Aufbau der Seitenkette, Oxidation zur 7-Ketoverbindung, Epoxidierung in der 1,2-Position, Überführung des 7-Ketons in das entsprechende Tosylhydrazid sowie Reduktion des 7-Tosylhydrazids mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Im Fall b) wird die 20-Hydroxymethylgruppe durch eine leicht abspaltbare Schutzgruppe geschützt, analog wie unter a) das 5,7-Dien hergestellt, die Schutzgruppe abgespalten und die 20-Hydroxymethylverbindung zum entsprechenden Aldehyd oxidiert.

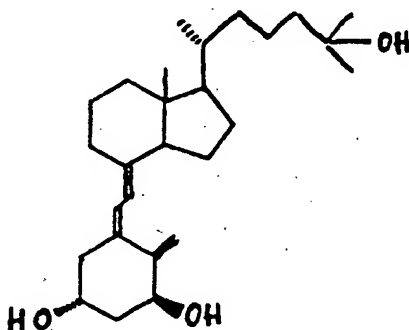
#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kupfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

**AUSGANGSVERBINDUNGEN ZUR HERSTELLUNG VON CALCITRIOL SOWIE DESSEN  
ABKÖMMLINGEN, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DIESER AUSGANGSVERBIN-  
DUNGEN SOWIE ZWISCHENPRODUKTE FÜR DIESES VERFAHREN**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Calcitriol (1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol),



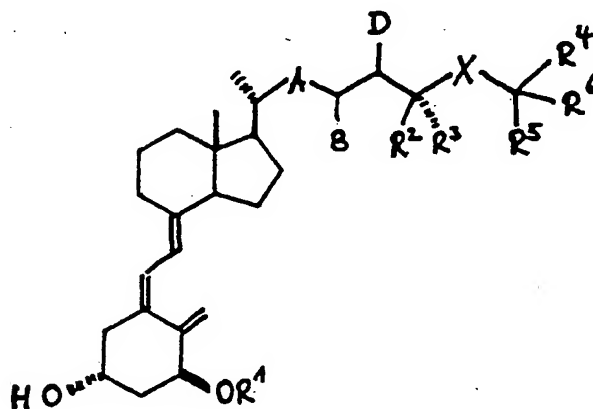
sowie dessen Abkömmlingen, die u.a. in der C-17-Seitenkette verglichen mit Calcitriol Modifikationen aufweisen.

Calcitriol besitzt ausgeprägte Wirkung auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel und daneben proliferationshemmende und zelldifferenzierende Wirkung (H.F. De Luca, The Metabolism and Function of Vitamin D in Biochemistry of Steroid Hormones, Hrsg. H.L.J. Makin, 2nd Edition, Blackwell Scientific Publications 1984, S. 71-115).

Bei verschiedenen seitenketten-modifizierten Calcitriolderivaten wurde beobachtet, daß diese überraschenderweise ein günstigeres Wirkungsspektrum als Calcitriol aufweisen; deren Effekte auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel sind nämlich gegenüber Calcitriol deutlich abgeschwächt, während die proliferationshemmenden und zelldifferenzierenden Wirkungen annähernd erhalten bleiben.

Beispielhaft seien hier die in der EP-A-0387077 beschriebenen 19-Nor-Vitamin D-Verbindungen und die in der internationalen Patentanmeldung WO 87/00834 enthaltenen 24-Hydroxy-Vitamin-D-Analoga genannt.

Die beiden deutschen Patentanmeldungen P 39 33 034.6 und P 40 34 730.3 haben ebenfalls seitenketten-modifizierte Vitamin D-Derivate mit dissoziiertem Wirkungsspektrum zum Inhalt; sie lassen sich unter folgender Formel zusammenfassen:



worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen,

$R^2$  oder  $R^3$  eine Hydroxy- oder Acyloxygruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, und der jeweils andere Substituent ein Wasserstoffatom oder  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam ein Sauerstoffatom,

$R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander jeweils einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe oder gemeinsam einen mit dem tertiären Kohlenstoffatom gebildeten gesättigten, ungesättigten oder aromatischen carbocyclischen oder unter Einschluß von 1 oder 2 N-, O- oder S-Atomen heterocyclischen 3-, 4-, 5- oder 6-gliedrigen Ring,

$R^6$  ein Wasserstoffatom,

B und D entweder jeweils ein Wasserstoffatom oder gemeinsam eine zweite Bindung (E-konfigurierte Doppelbindung) und  
entweder

A eine direkte Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 20 und 22 oder eine Methylenbrücke ( $-CH_2-$ ) zwischen den Kohlenstoffatomen 20 und 22 und

X einen Alkylrest  $-(CH_2)_n-$  oder einen Alkyloxyrest  $-(CH_2)_nO-$  mit  $n = 1$  bis 3

bedeuten.

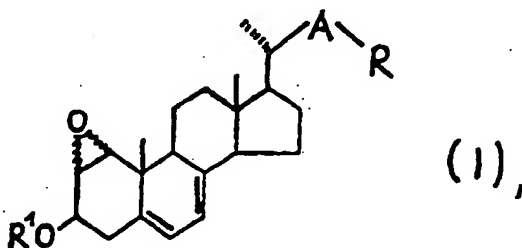
Durch die Dissoziation der Eigenschaften werden Hypercalcämieerscheinungen durch Überdosierung bzw. Nebenwirkungen bei erforderlicher hoher Dosierung verringert.

Die in der P 39 33 034.6 und P 40 34 730.3 beschriebenen Vitamin D-Derivate werden durch Umsetzung des C-22- bzw. C-23- Aldehyds mit dem entsprechenden Wittig-Horner-Reagens sowie gegebenenfalls nachfolgender Hydrierung der Doppelbindung, so daß dann B und D je ein Wasserstoffatom bedeuten, erhalten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Calcitriol sowie von seitenketten-modifizierten Abkömmlingen von Calcitriol zur Verfügung zu stellen sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Ausgangsverbindungen.

Die neuen Ausgangsverbindungen sollen dabei einfach und kostengünstig in guten Ausbeuten zugänglich sein.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der neuen Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel I



worin

die 1,2-Epoxygruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig ist,

und

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, eine alkylsubstituierte Silyl-, eine Acyl-, Aroyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Alkoxyalkylgruppe jeweils mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkyl-, Acyl- bzw. Alkoxyrest sowie entweder

A eine Methylengruppe und

R den Rest  $-(CH_2)_n-CH_2-CR^2R^3OH$ , in welchem n für eine ganze Zahl von 1 bis 7,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander jeweils für ein Wasserstoffatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem endständigen Kohlenstoffatom der Seitenkette für einen Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl- oder -hexylring stehen,

oder

A eine direkte Bindung und

R einen Carbaldehydrest  $-CHO$

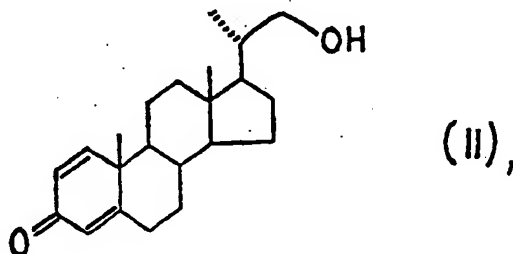
bedeuten,

gelöst.

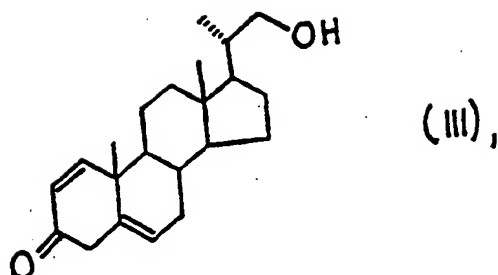
Die neuen Ausgangsverbindungen lassen sich nach bekannten Verfahren der Vitamin D-Synthese zu wertvollen Endprodukten mit dem eingangs erwähnten dissoziierten Wirkungsprofil weiterverarbeiten. Steht R für einen Carbaldehydrest wird durch Umsetzung mit einem entsprechenden Wittig-Reagens die gewünschte Seitenkette eingeführt, die (noch) eine Doppelbindung enthält (Calverley et al.)

Die Doppelbindung kann katalytisch hydriert werden. Durch Öffnung des Epoxids, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließende Bestrahlung sowie Abspaltung vorhandener Schutzgruppen und Veretherung oder Veresterung freier Hydroxygruppen gelangt man zu den letztendlich gewünschten Vitamin D-Strukturen.

Ausgangsprodukt zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel I ist das bekannte (20S)-20-Hydroxymethyl-1,4-pregnadien-3-on, (II)



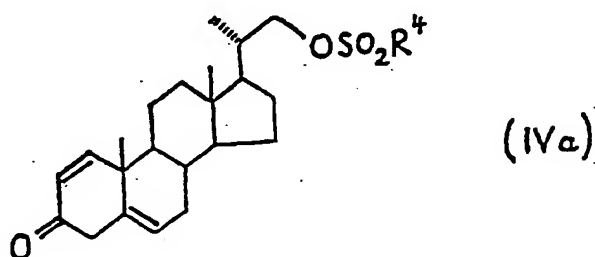
welches gemäß vorliegender Erfindung mit einem Alkalisalz eines aliphatischen C<sub>1</sub>- bis C<sub>5</sub>-Alkohols in etherischer Lösung zum (20S)-20-Hydroxymethyl-1,5-pregnadien-3-on (Formel III)



isomerisiert,

und dann entweder a), wenn in der herzustellenden Verbindung der allgemeinen Formel I A eine Methylengruppe und R den Rest  $-(CH_2)_n-CH_2-CR^2R^3OH$  bedeuten soll,

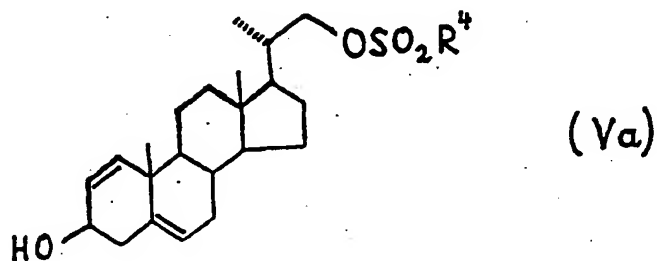
diese Verbindung der Formel III mit einem aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäurechlorid der allgemeinen Formel  $R^4-SO_2-Cl$  ( $R^4$  = Phenyl- oder  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylrest) unter Zusatz einer Base unterhalb oder bei Raumtemperatur in die entsprechende 20-Sulfonyloxymethyl-Verbindung der allgemeinen Formel IVa



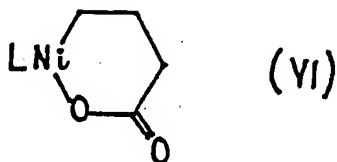
überführt.



und diese Verbindung mit einem komplexen Metallhydrid in alkoholischer und/oder etherischer Lösung zur entsprechenden 3 $\beta$ -Hydroxyverbindung der Formel Va

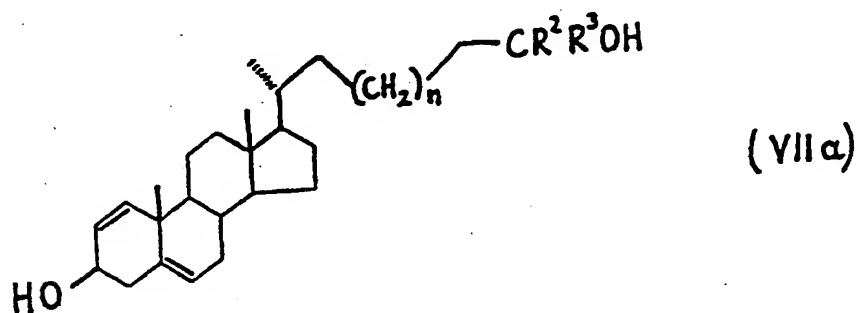


reduziert, dann in dieser Verbindung, gegebenenfalls nach Überführung des Tosylats in das entsprechende Bromid oder Jodid, die Seitenkette entweder durch bekannte Verfahren oder durch Umsetzung mit einem Nickelchelatkomplex der allgemeinen Formel VI

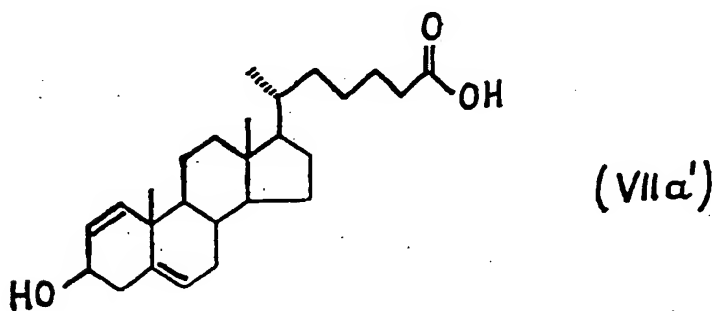


worin

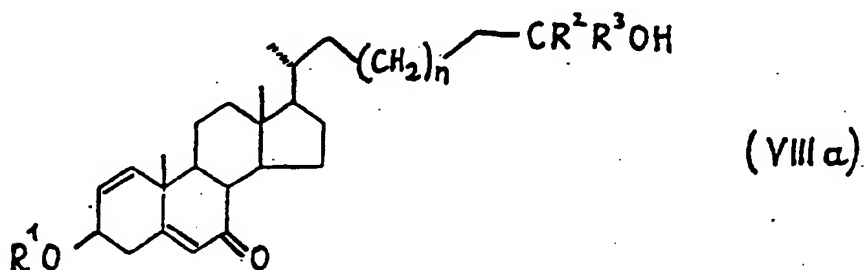
L einen 2,2'-Dipyridylrest (dipy) oder dessen Alkylsubstitutionsprodukte oder Ethylendiamin bzw. dessen N-alkylierte Derivate bedeutet, in organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen bei einer Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und 55°C und unter Zusatz eines wasserfreien Mangan(II)-salzes, wobei für L=dipy die Reaktion unter heterogenen Bedingungen und für L=Ethylendiamin bzw. dessen N-alkylierte Derivate in homogener Phase bei gleichzeitiger Einwirkung von Ultraschall durchgeführt wird und die Reaktionsprodukte sauer hydrolysiert werden, unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel VIIa



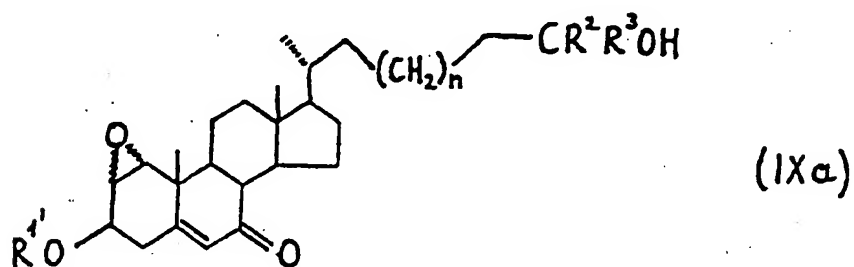
worin  $R^2$  und  $R^3$  die bereits angegebene Bedeutung haben, bzw. im Falle, daß mit VI umgesetzt wurde, eine Verbindung der allgemeinen Formel VIIa'



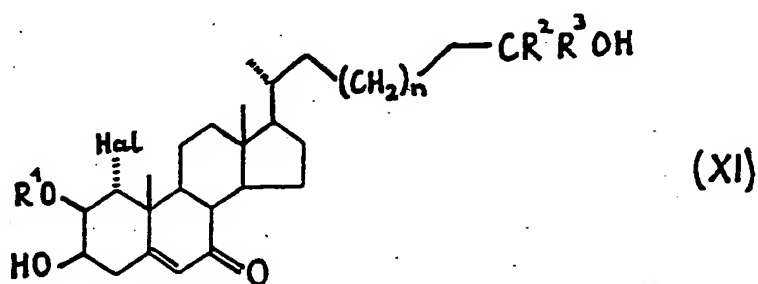
deren Säuregruppe gegebenenfalls derivatisiert werden kann, aufgebaut, und anschließend eine Verbindung der allgemeinen Formel VIIa oder VIIa', im Fall der Verbindung der allgemeinen Formel VIIa' nach deren doppelten Grignardierung mit einer Verbindung  $R^{23}MgHal$  ( $R^{23}=R^2=R^3$ ; Hal=Cl, Br, J), zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VIIIa



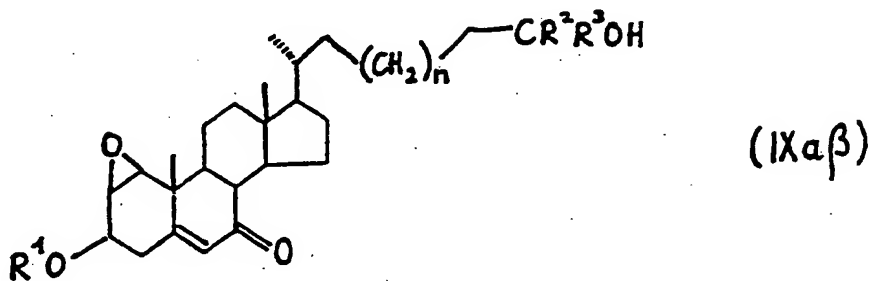
nach Schutz der sekundären OH-Gruppe, oxidiert und diese gegebenenfalls, wenn nicht  $R^1$  bereits eine alkylsubstituierte Silylgruppe bedeutet, über die freie 3-Hydroxyverbindung in den entsprechenden 3-Silylether überführt und dieser zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IXa



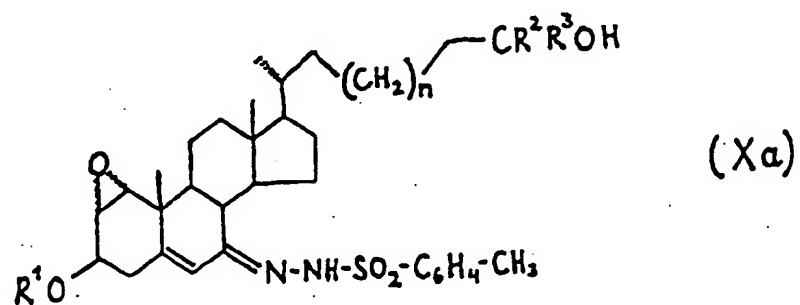
worin  $R^1$  den alkylsubstituierten Silylrest bedeutet (1,2 $\alpha$ -Epoxid) oder, wenn nicht  $R^1$  bereits eine Acyl- oder Aroylgruppe bedeutet, über die freie 3-Hydroxyverbindung in die entsprechende 3-Acyloxyverbindung überführt, und diese zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IXa, worin  $R^1$  eine Acyl- oder Aroylgruppe bedeutet (1,2 $\beta$ -Epoxid) epoxidiert, oder die Verbindung der allgemeinen Formel VIIla, worin  $R^1$  eine Acyl- oder Aroylgruppe bedeutet, mit einer positivierten Halogen, insbesondere positiviertes Brom enthaltenden Verbindung in eine Verbindung der allgemeinen Formel XI



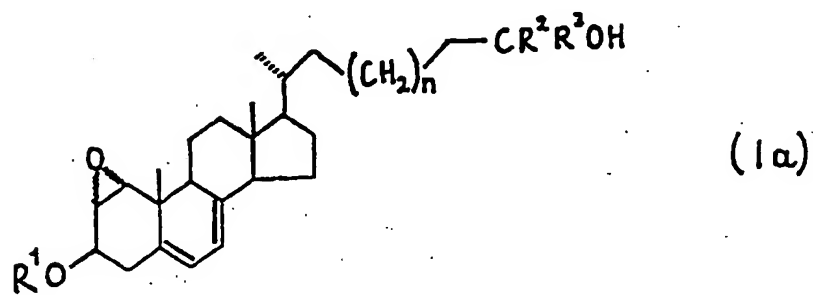
überführt und diese mit einer schwachen Base in ein 1,2 $\beta$ -Epoxid der allgemeinen Formel IXa $\beta$



umgewandelt, gegebenenfalls in IXa der 3-Silylether gespalten und über die freie 3-Hydroxyverbindung gegebenenfalls in die entsprechende 3-Acyloxyverbindung (IXa mit  $R^1$  = Acyl) umgewandelt und mit Tosylhydrazin  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-NH}_2$  in das Tosylhydrazid der allgemeinen Formel Xa

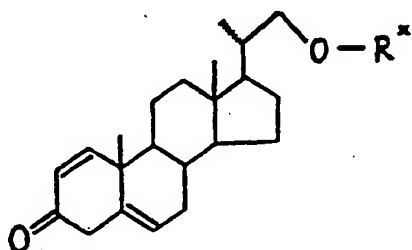


überführt und dieses mit Lithiumhydrid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia



umgesetzt

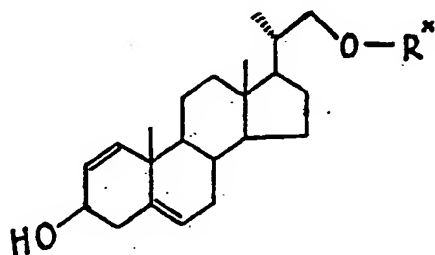
oder b), wenn in der herzustellenden Verbindung der allgemeinen Formel I A. eine direkte Bindung und R einen Carbaldehydrest -CHO bedeuten soll, in der Verbindung der Formel III eine leicht abspaltbare Schutzgruppe  $R^*$  unter Erhalt des entsprechenden (20S)-20-substituierten-Methyl-1,5-pregnadien-3-on IVb



(IVb)

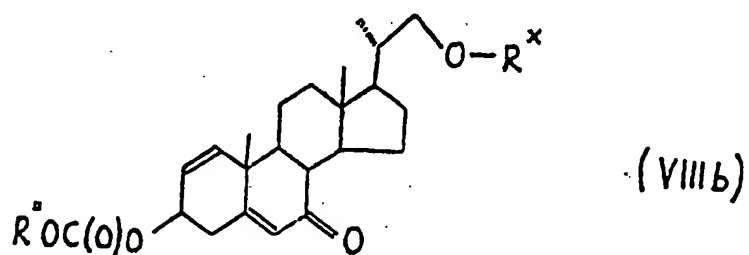
eingeführt.

und dieses mit einem komplexen Metallhydrid analog dem Reaktionsschritt IVa  
→ Va zur entsprechenden 3-Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel Vb



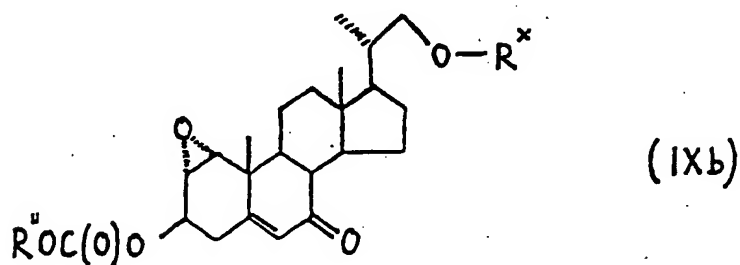
(Vb)

reduziert und darin die 3-Hydroxygruppe mit einem Alkoxycarbonylchlorid der allgemeinen Formel  $R^*OC(O)Cl$  ( $R^*$  ist ein gerad-oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen) in Gegenwart einer Base verestert und anschließend der erhaltene Ester analog dem Reaktionsschritt VIIa bzw. VIIa'  $\rightarrow$  VIIa in Allylposition zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel VIIIb



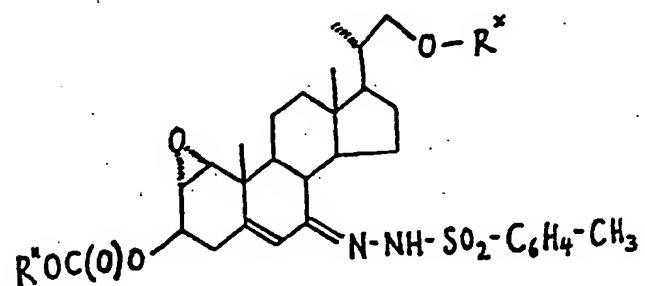
oxidiert.

diese Verbindung analog dem Reaktionsschritt VIIa  $\rightarrow$  IXa zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IXb



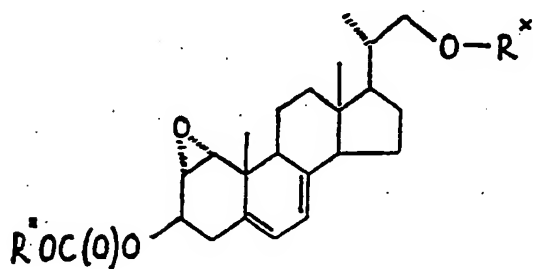
epoxidiert,

diese Verbindung analog dem Reaktionsschritt IXa  $\rightarrow$  Xa mit Tosylhydrazon in das entsprechende Tosylhydrazid der allgemeinen Formel Xb



(Xb)

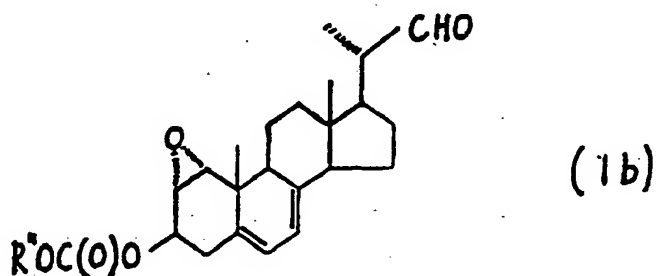
überführt, dieses anschließend analog dem Reaktionsschritt Xa  $\rightarrow$  Ia mit Lithiumhydrid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ib'



(Ib')



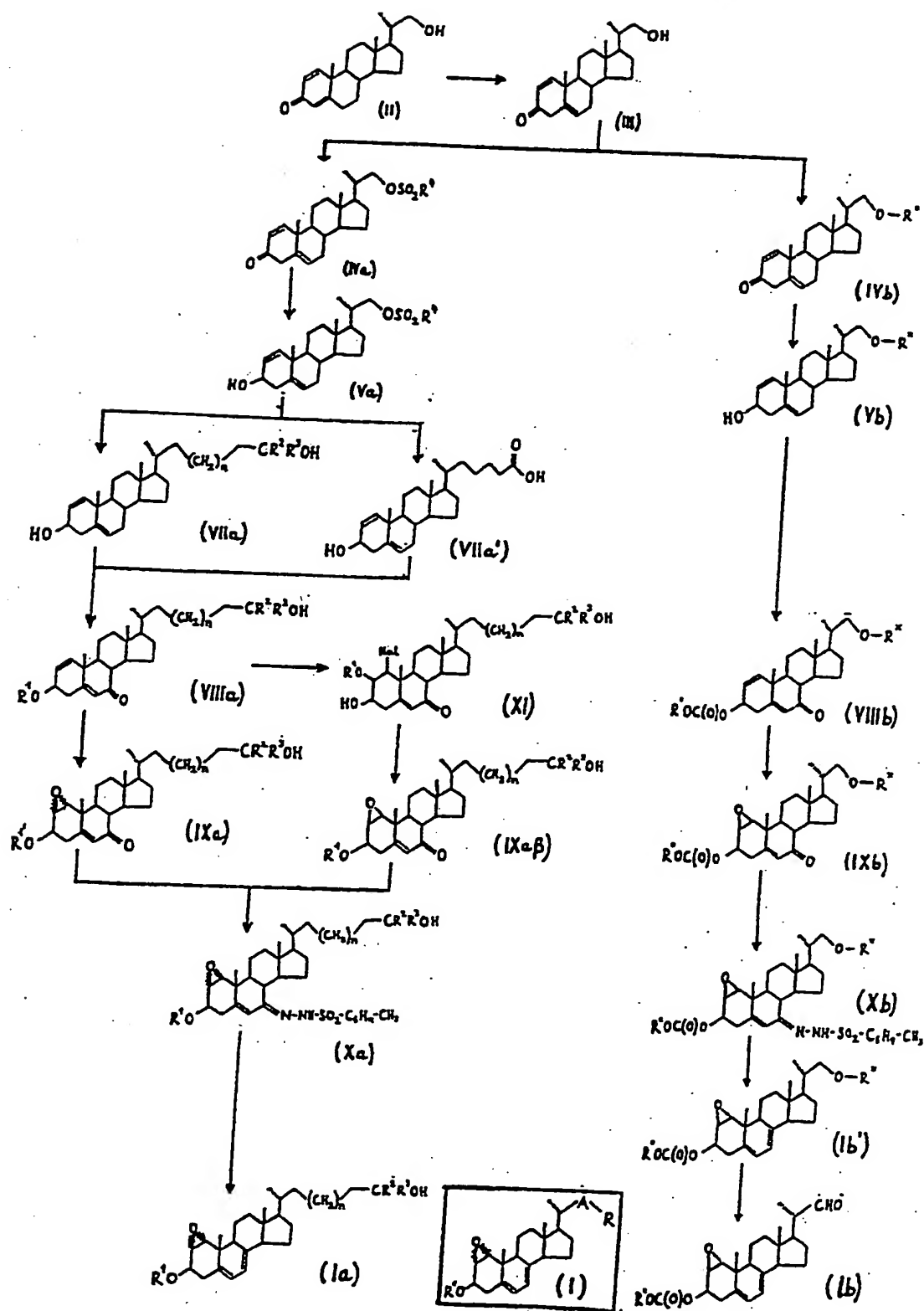
umgesetzt,  
die Schutzgruppe  $R^X$  unter milden Bedingungen abgespalten, die gebildete 20-Hydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel Ib" schließlich zum entsprechenden 20-Aldehyd der allgemeinen Formel Ib



oxidiert und anschließend gewünschtenfalls der 3-Alkoxycarbonylester durch gängige Verfahren in einen anderen, vorstehend unter  $R^1$  genannten Substituenten umgewandelt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist in dem nachstehenden Schema zusammengefaßt.

-16-



Die Isomerisierung der Verbindung der allgemeinen Formel II, (20S)-20-Hydroxymethyl-1,4-pregnadien-3-on, die durch mikrobiellen Abbau von Sterolen (DD-WP 139 859, DD-WP 140 478) gut zugänglich ist, zur Verbindung der allgemeinen Formel III ist bereits bekannt (DE-OS 27 46 107). Für die Isomerisierung werden relativ teure dipolar-aprotische Lösungsmittel (Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid) und Kalium-tert.-butanolat bzw. Natriumhydrid (Helv. Chim. Acta 64 (1981) 1870) eingesetzt.

Es wurde nunmehr gefunden, daß sich das 3-Keto-1,4-dien-System in II viel günstiger mit Alkalisalzen aliphatischer  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkohole in Ethern, vorzugsweise wird Kaliumbutan-2-olat in Tetrahydrofuran (DD-WP 114807) verwendet, zum 3-Keto-1,5-dien-System der Verbindung III isomerisieren läßt. Je nach letztendlich gewünschtem Produkt der Formel I wird die Verbindung III weiterverarbeitet.

Um zu Produkten der allgemeinen Formel Ia zu gelangen, wird III mit aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäurechloriden unter Zusatz einer Base unterhalb oder bei Raumtemperatur in die entsprechenden 20-Sulfonyloxymethyl-Verbindungen der allgemeinen Formel IVa überführt und diese mit komplexen Metallhydriden in einem alkoholischen oder etherischen Lösungsmittel oder in Gemischen derselben zu den entsprechenden 3 $\beta$ -Hydroxy-Verbindungen Va reduziert.

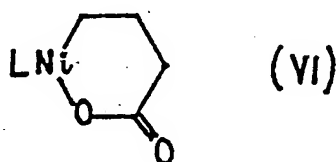
Die Hydroxygruppe der Verbindung III läßt sich sehr gut in eine aliphatische oder aromatische Sulfonsäureestergruppierung überführen, wenn man die Verbindung III bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur in eine vorher hergestellte Mischung aus dem entsprechenden Sulfonsäurechlorid und einer flüssigen organischen Base einträgt, bis zum vollständigen Umsatz reagieren läßt und dann unter Zusatz von Wasser aufarbeitet. Als Sulfonsäurechlorid wird vorzugsweise ein aromatisches Sulfonsäurechlorid, beispielsweise p-Toluolsulfochlorid und als Base vorzugsweise Pyridin verwendet. Der glatte Reaktionsverlauf ist überraschend, da bekannt ist, daß das 3-Keto-1,5-dien-System sauer oder basisch leicht in das 3-Keto-1,4-dien-System übergeht. Eine derartige Umlagerung wurde bei der Sulfonesterbildung nicht beobachtet.

Die 3-Ketogruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel IVa wird durch komplexe Metallhydride wie Natrium-, Calcium- und Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid zur 3 $\beta$ -Hydroxygruppe reduziert. Wird dabei unterhalb

oder bei Raumtemperatur gearbeitet, erfolgt kein Angriff der gegenüber Reduktionsmitteln empfindlichen primären Sulfonsäureestergruppierung.

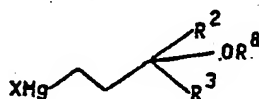
Die Reduktion des 3-Ketons wird vorzugsweise mit Calciumborhydrid in Ethanol durchgeführt, hierbei wird reine 3 $\beta$ -Hydroxy-1,5-dien-Verbindung erhalten, die Bildung von 3 $\alpha$ -Hydroxy-Verbindung oder von 1,2-gesättigten Produkten unterbleibt praktisch. Eine Rückisomerisierung der 5-Doppelbindung in die 4-Stellung wird nicht beobachtet.

Die Verbindung der allgemeinen Formel Va dient ausschließlich zum Aufbau der für Calcitriol bzw. dessen Abkömmlingen typischen 17-Kohlenstoff-Seitenketten. Dieser Verfahrensteilschritt wird entweder mittels bekannten Methoden oder durch Umsetzung mit einem Nickelaioxacyclohexanon der Formel VI



durchgeführt.

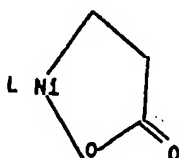
Zu den bekannten Methoden zählt das im DD-WP 268 956 beschriebene Verfahren, bei welchem eine Verbindung der allgemeinen Formel Va, gegebenenfalls nach Überführung der Sulfonsäureestergruppe in das entsprechende Bromid oder Jodid, mit einer Grignard-Verbindung der Formel



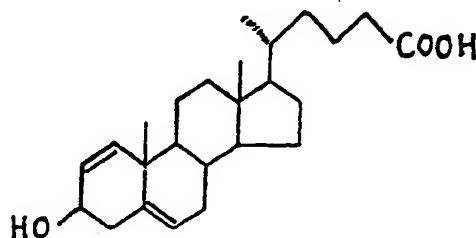
(R<sup>8</sup> = H, Hydroxyschutzgruppe oder MgX, X = Br, Cl)

reagieren gelassen wird. Durch Variation der Kettenlänge der verwendeten Grignard-Verbindung sowie der Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> lassen sich viele verschiedene Verbindungen der Formel VIIa erhalten.

Ein anderes bekanntes Verfahren (DD-A-273 065) ist die Umsetzung der Verbindung Va (nach Austausch der Sulfonestergruppe gegen Brom oder Jod) mit einem Nickelaoxacyclopentanon der Formel



worin L dieselbe Bedeutung wie in der Formel VI hat. Die Umsetzung wird in Gegenwart eines wasserfreien Mangan-II-Salzes in einem organischen Solvens durchgeführt. Dabei entsteht die  $C_{25}$ -Steroidcarbonsäure



Es wurde nunmehr gefunden, daß sich homologe  $C_{26}$ -Steroidcarbonsäuren der allgemeinen Formel VIIa' durch Umsetzung mit dem entsprechenden, homologen Nickelaoxacyclohexanon der Formel VI gewinnen lassen.

In der Literatur ist die Darstellung von  $C_{24}$ - und  $C_{25}$ -Steroidcarbonsäuren in folgenden Patenten und Veröffentlichungen beschrieben:

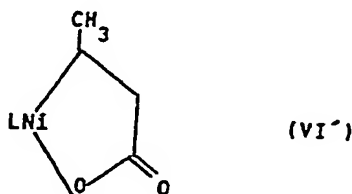
-US-PS 3 786 062; C.A. 80 (1974) 96229

-Z. obsz. Chim. 45 (1975) 925

-Chem. Pharm. Bull. 33 (1985) 878

- DE-OS 2 950 986; C.A. 94 (1981) 4170
- Steroids 13 (1969) 567
- DD-PS 273 065
- Tetrahedron Lett. 31 (1990) 1257.

Die Darstellung von Nickelchelatkomplexen der allgemeinen Formel VI mit z.T. anderen Liganden erfolgte erstmals aus Nickel(0)-Komplexen und Glutarsäureanhydrid (Yamamoto et al., Chem. Lett. 1983, 115). Der entstehende Nickelacyclus erwies sich jedoch als strukturell nicht einheitlich, vielmehr unterliegt er einer Isomerisierungsreaktion, die unter Ringverengung zu einem verzweigten Chelatring entsprechend der allgemeinen Formel VI' führt.



führt (Yamamoto et al., Bull.Chem.Soc.Jpn., 57 (1984), 2741). Das Gleichgewicht liegt dabei z.B. bei den Nickelchelatkomplexen mit den oben genannten Liganden zu 80% auf der Seite des Isomeren mit dem verzweigten Chelatring. Die Verwendung dieser Nickelacyklen zur Synthese von  $C_{26}$ -Steroidcarbonsäuren und zwar in analoger Weise wie in der DD-PS 273 065 beschrieben, führt aufgrund ihrer strukturellen Nichteinheitlichkeit zu einem Produktgemisch, das aus 60% unverzweigter Steroidcarbonsäure und 40% verzweigter Steroidcarbonsäure besteht.

Das ist ein erheblicher Nachteil, da eine nachträgliche Trennung der chemisch sehr ähnlichen Isomeren sehr aufwendig ist und die Gesamtausbeute des Verfahrens stark vermindert wird.

Die Herstellung der  $C_{26}$ -Steroidcarbonsäure VIIa' erfolgt dadurch, daß  $C_{22}$ -Steroide der allgemeinen Formel Va nach der Überführung der Sulfonestergruppe in das entsprechende Bromid oder Jodid mit Nickelchelatkomplexen der allgemeinen Formel VI, worin L = 2,2'-Dipyridyl (dipy) oder dessen Alkylsubstitutionsprodukte oder Ethylendiamin bzw. dessen N-alkylierte Derivate bedeutet, in organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen umgesetzt werden, dabei für L = dipy oder dessen Alkylsubstitutionsprodukte die Reaktion unter heterogenen Bedingungen und für L = Ethylendiamin bzw. dessen N-alkylierte Derivate in homogener Phase bei gleichzeitiger Einwirkung von Ultraschall durchgeführt wird und die Reaktionsprodukte sauer hydrolysiert werden.

Überraschenderweise führt die erfindungsgemäße Umsetzung der genannten Nickelchelatkomplexe mit den  $C_{22}$ -Steroiden in Dimethylformamid (DMF) oder in einem Gemisch bestehend aus DMF und einem aromatischen Kohlenwasserstoff zu 100% isomerenreinem unverzweigten  $C_{26}$ -Steroidcarbonsäuren der allgemeinen Formel VIIa'.

Entscheidend für den vorteilhaften Verlauf der Reaktion ist die heterogene Reaktionsführung im Fall des den Liganden dipy bzw. seine alkylsubstituierten Derivate enthaltenden schwerlöslichen Nickelchelatkomplexes bzw. die gleichzeitige Einwirkung von Ultraschall im Fall des Komplexes mit Ethylendiamin bzw. dessen Alkylsubstitutionsprodukte als Ligand.

Die Reaktionstemperatur kann zwischen Raumtemperatur und 55°C gewählt werden, die Reaktionszeit liegt zwischen 5 Stunden und 48 Stunden. Vorzugsweise werden die Steroidhalogenide bei 30°C umgesetzt. Für die Umsetzung von 1 Mol Steroidhalogenid werden 1,5 Mol bis 2,5 Mol Nickelchelatkomplex eingesetzt.

Zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute erweist sich der Zusatz von wasserfreien Mangan(II)-Salzen wie Manganiodid, Manganbromid oder Manganacetat als günstig. Vorzugsweise wird ein Mol Manganiodid pro Mol Steroidhalogenid eingesetzt. Nach saurer Hydrolyse werden die  $C_{26}$ -Carbonsäuren in hohen Ausbeuten und isomerenrein erhalten. Die erhaltenen  $C_{26}$ -Carbonsäuren können nach an sich bekannten Verfahren der organischen Chemie derivatisiert werden (Ester, Amide, Säurechloride usw.)

Der Vorteil des Verfahrens besteht im erstmals möglichen Zugang zu unverzweigten  $C_{26}$ -Steroidcarbonsäuren aus gut zugänglichen  $C_{22}$ -Steroiden und Nickelchelatkomplexen der allgemeinen Formel VI in einem Verfahrensschritt und in hohen Ausbeuten und mit 100%iger Isomerenreinheit.

Vor der Oxidation der Steroidcarbonsäuren der allgemeinen Formel VIIa' bzw. der mit dem Nickelaoxacyclopentanone erhaltenen  $C_{25}$ -Steroidcarbonsäuren werden in diese noch die Reste  $R^2$  und  $R^3$  durch doppelte Grignardierung mit einer Verbindung  $R^{23}MgHal$  ( $R^{23} = R^2 = R^3$ ; Hal = Cl, Br, J) eingeführt.

Im nächsten Reaktionsschritt werden die Verbindungen der allgemeinen Formeln VIIa bzw. VIIa' (nach doppelter Grignardierung) selektiv in 7-Stellung oxidiert und anschließend die 1,2-Doppelbindung epoxidiert. Der stereochemische Verlauf der Epoxidierung hängt dabei sehr stark vom jeweils vorhandenen Substituenten  $R^1$  am Sauerstoffatom des 3-Kohlenstoffatoms ab.

Die Einführung einer 7-Ketogruppe in  $\Delta^5$ -Steroide mit Hilfe von Chrom(VI)-Verbindungen ist bereits bekannt, während die Oxidation von  $\beta$ -substituierten  $\Delta^{1,5}$ -Steroiden bisher nicht beschrieben ist.

Es wurde gefunden, daß die gut zugänglichen  $\beta$ -substituierten 1,5-Dien-Steroide (Shapiro, E. et al., Steroids **8** (1966) 461) der allgemeinen Formeln VIIa bzw. VIIa' sich überraschenderweise mit Chrom(VI)-Verbindungen in organischen Lösungsmitteln zu den entsprechenden 7-Ketonen der allgemeinen Formel VIIIa oxidieren lassen.

Die Oxidation läßt sich mit den in der Literatur für Allyloxidationen beschriebenen Systemen Natriumchromat in Eisessig/Acetanhydrid (US 2 505 646), Chromtrioxid in Pyridin (Dauben, W.G., M. Lorber und D.S. Fullerton, J. Org. Chem. **34** (1969) 3587; Collins, J.C., W.W. Hess und F.J. Frank, Tetr. Lett. **1968**, 3363), Chromtrioxid und Dimethylpyrazol oder Pyrazol in Dichlormethan (Salmond, W.G., M.A. Barta und J.L. Havens, J. Org. Chem. **43** (1978) 2057; US 4 006 172), tert.-Butylchromat in Tetrachlormethan (Hausler, K. und A. Wettstein, Helv. Chim. Acta **35** (1952) 284), Chromtrioxid unter Phasentransferbedingungen (Singh, C., Indian J. Chem. Sect. B **24B** (1985) 300) oder tert.-Butylhydroperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen Pyridiniumchlorochromats (N. Chidambaram et al., J. Org. Chem. **52** (1987), 5048) durchführen.



Überraschenderweise findet keine oder nur untergeordnete Reaktion am  $3\beta$ -substituierten  $\Delta^1$ -Allyl-System statt.

Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen  $-50^\circ\text{C}$  und  $+40^\circ\text{C}$  in Abhängigkeit von der angewandten Methode.

Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise durch Zusatz von Wasser und Trennung der Chromsalze vom Steroid.

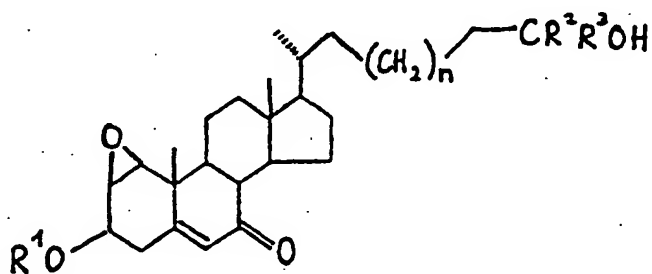
Der folgende Reaktionsschritt dient der Einführung einer 1,2-Epoxygruppe in die Verbindungen der allgemeinen Formel VIIIa. Die Epoxidation wird mit organischen Persäuren in organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Vorhandene Schutzgruppen werden anschließend gegebenenfalls nach gängigen Verfahren abgespalten.

Ein Silylrest als  $R^1$  dirigiert die eintretende Epoxygruppe vornehmlich in die 1,2 $\alpha$ -Stellung. Epoxidierung der entsprechenden 3-Acyloxyverbindung führt im wesentlichen zum 1,2 $\beta$ -Epoxid. In beiden Fällen erfolgt die Epoxidation vorzugsweise mit 1,5 bis 4 Mol organischer Persäure pro Mol Steroid. Als Persäuren werden z.B. m-Chlorperbenzoesäure, Perbenzoesäure, Monoperphthalsäure oder m-Dinitroperbenzoesäure in Ether, Toluol, Benzol, Chloroform oder Dichlormethan bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis  $+50^\circ\text{C}$  verwendet. Unter diesen Bedingungen wird kein oder nur unwesentlicher Angriff an der 5-Doppelbindung beobachtet.

Nach vollständigem Umsatz wird basisch aufgearbeitet. Das als Hauptprodukt entstandene 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ - bzw. 1 $\beta$ ,2 $\beta$ -Epoxid wird durch Chromatographie oder Umkristallisation vom jeweils mitentstandenen, anderen Epoxid befreit.

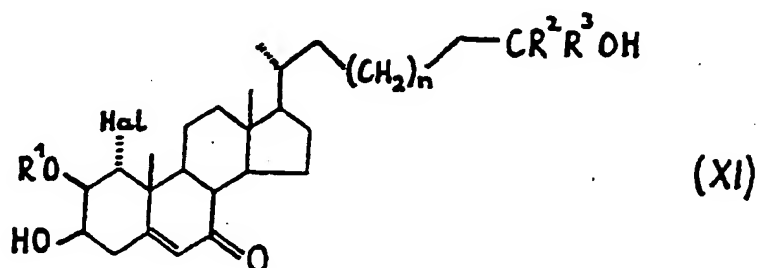
Die Spaltung der  $3\beta$ -Silylethergruppe zu den entsprechenden  $3\beta$ -Hydroxyverbindungen kann sauer oder mit Fluoridionen erfolgen, ohne daß Eliminierung oder Epoxidöffnung stattfindet.

Alternativ zur direkten Epoxidierung einer Verbindung der allgemeinen Formel VIIIa, worin  $R^1$  einen Acyl- oder Aroylrest bedeutet, kann das 1,2 $\beta$ -Epoxid der allgemeinen Formel IXa $\beta$



(IXa $\beta$ )

auch über ein 2 $\beta$ -O-substituiertes 1 $\alpha$ -Halogen-3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -7-keto-Steroid der allgemeinen Formel XI



erhalten werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI entstehen bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel VIIIA mit Verbindungen, die positiviertes Halogen, insbesondere positiviertes Brom, enthalten, in organischen Lösungsmitteln unter Wasserzusatz.

Es ist bekannt, daß Bromhydrine aus Olefinen mit N-Bromacetamid oder N-Bromsuccinimid oder anderen Verbindungen, die positiviertes Brom enthalten, in wäßrigen organischen Lösungsmitteln mit oder ohne Zusatz von katalytischen Mengen Säure hergestellt werden können (Houben-Weyl, Band V/4, S. 139, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960; H.B. Henbest, R.A.L. Wilson, J. Chem. Soc. 1959, 4136, E. Glotter, P. Krinsky, J. Chem. Soc. Perkin I 1978, 408; Fieser, Fieser, Reagents for Organic Syntheses, Bde. 1 bis 11, Verlag J. Wiley, New York).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI werden durch Behandlung mit schwachen Basen in die entsprechenden 1 $\beta$ ,2 $\beta$ -Epoxy-Steroide überführt. Dabei wandert der Rest R¹ von der 2- in die 3-Position des Steroidgerüsts zurück.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel VIIIA zu den Verbindungen der allgemeinen Formel XI läßt sich mit N-Bromacetamid oder N-Bromsuccinimid in Dioxan/Wasser, Aceton/Wasser, tert. Butanol/Wasser, Pyridin/

Benzol/Wasser mit oder ohne Zusatz von katalytischen Mengen Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Eisessig oder Perchlorsäure erreichen. Als Lösungsmittel können weiterhin Dimethoxyethan/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser und Dimethylsulfoxid/Wasser verwendet werden.

Als positive Bromquelle können auch Verbindungen wie Dibromhydantoin dienen. Bevorzugt wird die Reaktion in Tetrahydrofuran/Wasser mit N-Bromacetamid bei Raumtemperatur durchgeführt. Es wird ein 4- bis 15-facher Überschuß an Bromierungsmittel verwendet. Die Reaktionstemperatur kann zwischen  $-5^{\circ}\text{C}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$  variiert werden. Der vollständige Umsatz wird durch Dünnschichtchromatographie ermittelt. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise durch Zusatz von Wasser. Dabei fallen die gewünschten Reaktionsprodukte in guten Ausbeuten und mit hoher Reinheit an.

Der praktisch vollständige Angriff des elektrophilen Broms von der  $\alpha$ -Seite ist im Hinblick auf den bekannten, bevorzugt von der  $\beta$ -Seite erfolgenden Angriff der elektrophilen Persäuren als überraschend zu werten. Eine Reaktion an der 5-Doppelbindung findet unter den angegebenen Bedingungen nicht statt.

Die 1,2 $\alpha$ - und 1,2 $\beta$ -Epoxy-7-Keto-Steroide der allgemeinen Formel IXa werden dann mit (4-Methylphenylsulfonyl)hydrazid in einem organischen protischen (z.B. niedriger Alkohol), dipolar-aprotischen (z.B. Ether wie Tetrahydrofuran) oder unpolaren Solvens (z.B. Toluol) unter Erwärmen in ihre entsprechenden 7-(4-Methylphenylsulfonyl)hydrazone Xa überführt und diese mit Lithiumhydrid unter anaeroben Bedingungen in einem geeigneten Ether (z.B. Tetrahydrofuran) oder unpolaren Lösungsmittel (z.B. Toluol) unter Erhitzen zu den letztendlich gewünschten Produkten der allgemeinen Formel Ia mit einem konjugierten 5(6),7(8)-Diensystem umgesetzt.

Sollen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel Ib zur Herstellung von Calcitriol-Abkömmlingen erhalten werden, muß die vorstehend beschriebene Reaktionssequenz modifiziert werden, und zwar so, daß erst im letzten Reaktionsschritt der zum Seitenkettenaufbau taugliche  $\text{C}_{22}$ -Aldehyd der allgemeinen Formel Ib (bzw. dessen  $\text{C}_{23}$ -Homologes) aufgebaut wird.

Diese Modifikation betrifft aber nur die an der  $C_{17}$ -Seitenkette erforderlichen Reaktionen. Die am Steroidgrundgerüst durchzuführenden Reaktionsschritte zur Einführung des 5(6),7(8)-Diensystems in Gegenwart einer 1,2 $\alpha$ -Epoxygruppe sind identisch wie die vorstehend unter  $III \rightarrow IVa \rightarrow Va \rightarrow VIIa/VIIa' \rightarrow VIIIa \rightarrow IXa \rightarrow Xa \rightarrow Ia$  beschriebenen. In der Reaktionssequenz  $III \rightarrow IVb \rightarrow Vb \rightarrow VIIIb \rightarrow IXb \rightarrow Xb \rightarrow Ib$  wird der in vorstehender Syntheseroute enthaltene und dem Seitenkettenaufbau dienende Schritt  $Va \rightarrow VIIa$  bzw.  $VIIa'$  übersprungen, da die  $C_{17}$ -Seitenkette erst ausgehend vom Aldehyd Ib aufgebaut wird.

Ebenfalls ausgehend von der Verbindung der Formel III wird die Hydroxygruppe in eine leicht abspaltbare Schutzgruppe  $R^X$  überführt (Verbindung der allgemeinen Formel IVb); als Beispiele seien niedere Alkylether, das Formiat sowie Tetrahydropyranylether genannt.

Reduktion zur 3-Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel Vb wird wie die Reduktion  $IVa \rightarrow Va$ , beispielsweise mit Calciumborhydrid als Reduktionsmittel, durchgeführt. Vor der Allyloxidation in 7-Position analog  $VIIa/VIIa' \rightarrow VIIIa$  wird die 3-Hydroxygruppe mit einem Alkoxy-carbonylchlorid der allgemeinen Formel  $R^*OC(O)Cl$  ( $R^*$  = gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen) in Gegenwart einer Base verestert. Epoxidierung zu den 1,2 $\alpha$ -Epoxiden der allgemeinen Formel IXb und Bildung des 7-Phenylhydrazons Xb geht ebenfalls analog zur Umsetzung  $VIIIIa \rightarrow IXa \rightarrow Xa$  vonstatten.

Selektive Abspaltung der leicht abspaltbaren Schutzgruppe  $R^X$  unter milden Bedingungen und Oxidation der freigesetzten 20-Hydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel Ib<sup>o</sup> ergibt den letztendlich gewünschten Aldehyd der allgemeinen Formel Ib.

Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat oder Dimethylsulfoxid infrage.

Gewünschtenfalls kann die  $C_{17}$ -Seitenkette der Hydroxymethylverbindung Ib<sup>o</sup> oder des Aldehyds Ib nach gängigen Verfahren homologisiert werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

## BEISPIELE

## (20S)-20-Hydroxymethyl-1,5-pregnadien-3-on

Kaliumbutan-2-olat, hergestellt aus 17,5 g Kaliumhydroxid und 250 ml Butan-2-ol, wird mit einer Lösung von 10 g (20S)-20-Hydroxymethyl-1,4-pregnadien-3-on in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Schutzgas versetzt. Die Suspension wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch bei -10°C in eine Lösung, bestehend aus 200 ml einer mit Ammoniumchlorid und Kohlendioxid gesättigten wässrigen Lösung und 8 ml halbkonzentrierter Salzsäure, unter Rühren eingetragen, wobei die Temperatur ansteigen kann. Der pH-Wert wird auf 4 eingestellt, nach 60 Minuten wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9,9 g Fp.: 158-163,5°C (Zers.), Umkristallisation aus Methanol erhöht den Schmelzpunkt auf 168-172°C.

## (20S)-20-Tosyloxymethyl-1,5-pregnadien-3-on

56 g p-Toluolsulfochlorid und 200 ml trockenes Pyridin werden 20 Minuten bei -10°C gerührt. Dazu werden 40 g (20S)-20-Hydroxymethyl-1,5-pregnadien-3-on gegeben. Nach 4stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch in 2 Liter Eiswasser getropft und noch eine Stunde nachgerührt. Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 58 g Fp.: 116-122° Umkristallisation aus Aceton erhöht den Schmelzpunkt auf 125-128°C.

$[\alpha]_D^{20} + 37^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

## (20S)-20-Tosyloxymethyl-3β-hydroxy-1,5-pregnadien

Eine Lösung von 53 g wasserfreiem Calciumchlorid in 1 l abs. Ethanol wird bei -30°C unter Rühren zu einer gekühlten Lösung von 32 g Natriumborhydrid in 1 l abs. Ethanol getropft. Die so erhaltene Calciumborhydridlösung wird portionsweise bei -20°C unter Rühren zu einer Suspension aus 50 g (20S)-20-Tosyloxymethyl-1,5-pregnadien-3-on in 660 ml abs. Ethanol gegeben. Nach 3 Stunden wird 1 l Aceton zugetropft, wobei die Temperatur auf 0°C ansteigt.

Nach 30 Minuten Rühren werden 2 l Wasser zugetropft und nach weiteren 30 Minuten Rühren setzt man 100 ml halbkonzentrierte Salzsäure zu. Die Suspension wird abgekühlt und nach mehreren Stunden im Vakuum auf ca. 1 l Volumen eingeeengt. Danach wird mit 4 l Wasser versetzt und wieder abgekühlt. Nach mehreren Stunden wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 51 g Fp.: 77-83°C. Zur Reinigung wird vorsichtig aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 35 g feine, weiße Kristalle. Fp.: 85-88°C.  $[\alpha]_D^{20} -17^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### 1,5-Cholestadien-3 $\beta$ ,25-diol

In einer trockenen Apparatur legt man unter Argondruck 38 ml einer aus 650 mg Mg, 37 ml trockenem THF und 3,11 g 2-Methyl-2-trimethylsilyloxy-4-chlorbutan frisch zubereiteten Grignardlösung vor und kühlt auf 0°C. Dann wird tropfenweise mit 2 ml einer frisch aus 48 mg trockenem Lithiumchlorid, 77,6 mg trockenem Kupfer(II)chlorid und 5,6 ml THF zubereiteten Dilithiumtetrachlorocupratlösung versetzt. Nach 10 Minuten gibt man innerhalb von 2 Minuten eine Lösung von 810 mg 3 $\beta$ -tert.-Butyl-dimethylsilyloxy-22-tosyloxy-23,24-bisnorchola-1,5-dien in 11 ml THF zu, rührt 2 Stunden bei 0°C und läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen. Das Gemisch wird über Nacht stehen gelassen, filtriert, mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung auf etwa 240 ml aufgefüllt; nach Phasentrennung, Nachextraktion der wäßrigen Phase mit Benzol, Neutralwaschen, Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Filtrieren und Einengen am Vakuumrotationsverdampfer erhält man eine leicht gelbliche kristalline Substanz. Der Rückstand wird mit 15 ml Aceton versetzt und die Suspension zum dicken Kristallbrei eingeeengt. Man saugt dann kalt ab, wäscht mit wenig kaltem Aceton und erhält 740 mg 3 $\beta$ -tert-Butyldimethylsilyloxy-25-trimethylsilyloxy-cholesta-1,5-dien (weiße, blätterförmige Kristalle).

Fp.: 142-144°C

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>) +25,5°

Zur Abspaltung der Schutzgruppen wird in Tetrahydrofuran aufgenommen und die Lösung bei Raumtemperatur mit verdünnter Salzsäure versetzt. Nach zwei Stunden wird durch Zusatz von Wasser, Extraktion mit Methylenchlorid, Neutralwaschen und Einengen am Vakuumrotationsverdampfer aufgearbeitet. Der Rückstand ergibt aus Aceton 1,5-Cholestadien-3 $\beta$ ,25-diol in Form weißer Kristalle.

Fp.: 153-156°C

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>) -5°

3 $\beta$ -Hydroxy-24a,24b-bishomo-5-cholen-24b-säure und deren Methylester.

800 mg (1,81 mmol) 3 $\beta$ -Hydroxy-20-iodmethyl-5-pregnen werden mit 500 mg (1,62 mmol) Mangan(II)-iodid und 1010 mg (4,18 mmol) Nickelchelatkomples der Formel VI bzw. VI' (L = N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) in 30 ml Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden im Ultraschallbad zur Reaktion gebracht. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser und verdünnter Salzsäure aufgenommen, die wäßrige Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Wasser, Thiosulfatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Extraktionsmittel wird vollständig abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Die Veresterung der Säure erfolgt nach der Vorschrift in Ind. J. Chem. 22B (1983), 505 mit Methanol und Trimethylchlorsilan; Ausbeute nach Umkristallisation aus Aceton: 430 mg

Fp.: 115-119°C

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>) -35°

3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien

20 g 3 $\beta$ ,25-Dihydroxycholesta-1,5-dien werden in einem 75 ml-Sulfierkolben unter Feuchtigkeitsausschluß in 90 ml Pyridin gelöst, auf eine Temperatur von - 5°C gekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren mit 90 ml Essigsäureanhydrid so versetzt, daß die Temperatur + 5°C nicht übersteigt.

Bei dieser Temperatur (0 - 5°C) wird 20 Minuten gerührt. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur erwärmen. Die Umsetzung ist nach ca. 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur beendet. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz unter intensivem Durchschütteln auf 1 l Eiswasser gegeben. Das Endprodukt kristallisiert sofort aus und wird, nachdem das Eis geschmolzen ist, über eine 6 3-Fritte abgesaugt, mit ca. 1 l Wasser gewaschen und trockengezogen. Fp.: 119-121°C

3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on

a) 0,2 g (0,76 mmol) geschmolzenes wasserfreies Natriumchromat werden mit 0,2 g Kieselgel (Merck 60, 0,2 - 0,5 mm) unter Verreiben innig gemischt und zu einer Lösung von 10 g (22,6 mmol) 3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxycholesta-1,5-dien in 80 ml Benzol zugegeben. Anschließend versetzt man mit 12 ml (etwa 96 mmol) ca. 80%igem t-Butylhydroperoxid und rührt 4 bis 5 Stunden bei 50°C. Nach dem Ende der Reaktion (DC-Kontrolle, Kieselgel Merck, Laufmittel Benzen / Aceton 9:1) wird mit Ether (400 ml) verdünnt, filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel Merck 60, 0,2-0,5 mm, 100 g) gereinigt. Dazu wird der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester gelöst, an 10 g Kieselgel gebunden und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel abdestilliert. Das Kieselgel wird auf die bereits gefüllte Säule gegeben. Anschließend eluiert man mit Hexan / Essigsäureethylester mit ansteigenden Mengen Ester bis zum Verhältnis 60 : 40 (1,2 l Hexan, 400 ml Essigester über Molsieb 4 $\mu$  getrocknet). Nach Einengen erhält man 9,6 g (94 %) gereinigtes Rohprodukt, das unter Hexan fest und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird. Eine weitergehende Reinigung kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel Merck 60 (0,063 - 0,2 mm) unter Druck (Elution mit Hexan / Essigsäureethylester bis zum Verhältnis 60 : 40) erreicht werden. Ausbeute: 7,6 g (74 %), (UV(CH<sub>3</sub>OH)) $\lambda_{\max}$  = 233 nm,  $\epsilon$  = 10541). Für analytische Zwecke wurde eine Probe durch wiederholte Druckchromatographie bzw. durch Umkristallisation aus Hexan/Ether 1:1 noch weiter gereinigt.

Fp. 129 - 131°C.  $[\alpha]_D^{20}$ : -36,8° (CHCl<sub>3</sub>); - 26,9° (CH<sub>3</sub>OH) MS, m/e: 456 (M<sup>+</sup>), 438 (M<sup>+</sup>), 438 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 396 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>COOH), 378 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>COOH)



b) 0,79 g Pyridin werden unter Rühren bei  $-30^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung von 1 g Chromtrioxid in 20 ml Dichlormethan versetzt. Nach 10 Minuten werden 200 mg  $3\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktion ist nach 3 bis 4 Stunden beendet. Nach Zugabe von gesättigter wäßriger Natriumsulfitlösung und Ansäuern mit 10%iger Salzsäure wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether nachextrahiert. Die organischen Phasen werden neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck) mit Benzin/Essigsäureethylester 75:25 v/v gereinigt.

Ausbeute: 185 mg

Fp.:  $136^{\circ}\text{C}$  (Ether/Hexan)

c) Eine Lösung von 1 g Chromtrioxid in 15 ml abs. Dichlormethan werden bei  $-30^{\circ}\text{C}$  unter Rühren mit 1 g 3,5-Dimethylpyrazol versetzt. Zu dieser Lösung werden 170 mg  $3\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien gegeben. Die Umsetzung ist nach 4 Stunden Rühren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  beendet. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml gesättigter Natriumbisulfitlösung versetzt und die wäßrige Phase durch Zugabe von 10%iger Salzsäure auf pH 5 bis 6 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, neutral gewaschen und getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt säulenchromatographisch wie unter a) beschrieben.

Ausbeute: 155 mg

Fp.:  $136^{\circ}\text{C}$  (Ether/Hexan)

#### $3\beta,25$ -Dihydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on

In einem 500 ml-Einhalskolben werden 10 g  $3\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on in 80 ml Dioxan gelöst und mit 80 ml Methanol versetzt. Danach wird eine Lösung von 10 g Kaliumcarbonat in 40 ml destilliertem Wasser zugegeben, der Kolben geschüttelt und nachfolgend auf dem Wasserbad auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach 60 Minuten bei  $40^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktion dünnschichtchromatographisch auf Vollständigkeit geprüft. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer bis zur beginnenden Kristallisation ein-

gedampft und danach in 500 ml Wasser gegossen. Das amorphe Festprodukt saugt man ab, wäscht drei- bis viermal mit Wasser und trocknet im Ölpumpenvakuum bei 50°C. Zuletzt wird aus 50 ml Diethylether umkristallisiert. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit wenig kaltem Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhält 7,7 g (84,8 %) Produkt in Form kristalliner Blättchen.

Fp.: 173-174°C,  $[\alpha]_D^{20}$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH) = -54°, UV(CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  = 236 nm,  $\epsilon$  = 11360

3 $\beta$ -tert.-Butyldimethylsilyloxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on

a) In einem 100 ml-Einhalsskolben werden 8 g 3 $\beta$ ,25-Dihydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 8 g Imidazol versetzt. Anschließend gibt man 8 g t-Butyldimethylsilylchlorid zu. Nach 5-10 Minuten setzt Kristallisation ein. Man rührt noch 30 Minuten, löst den Kristallbrei in einem Gemisch von 20 ml Diethylether und 200 ml Wasser und überführt in einen Scheidetrichter. Die Phasen werden nach kräftigem Schütteln getrennt. Die etherische Phase wäscht man mehrmals mit je 50 ml Wasser und trocknet danach mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (Rotationsverdampfer) abdestilliert. Das dabei auskristallisierende Rohprodukt wird in 100 ml Chloroform gelöst, an 20 g Kieselgel gebunden und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Adsorbat gibt man auf eine kurze Säule auf (50 g Kieselgel, Durchmesser: 5 cm) und eluiert mit Benzol:Chloroform 1:1 (1 l). Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer abdestilliert und man erhält 9,6 g kristallines 3 $\beta$ -(t-Butyldimethylsilyloxy)-25-hydroxycholesta-1,5-dien-7-on. Eine weitere Reinigung kann durch Kristallisation aus Methanol/Hexan erfolgen.

Fp.: 188-191°C,  $[\alpha]_D^{20}$  (Ethanol) = -19°, UV(CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  = 236 nm,  $\epsilon$  = 12400

b) Eine Suspension von 5,84 g Chromtrioxid in 51,5 ml abs. Dichlormethan wird bei  $-30^{\circ}\text{C}$  unter Rühren mit 5,84 g 3,5-Dimethylpyrazol versetzt. Zu dieser Lösung wird nach 20 Minuten eine Lösung von 1,73 g 3 $\beta$ -tert.-Butyldimethylsilyloxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien in 34,5 ml abs. Dichlormethan innerhalb von 5 Minuten bei  $-25^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Nach einer Stunde, bei der die Temperatur zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $0^{\circ}\text{C}$  liegt, wird mit 180 ml verdünnter Salzsäure (1:1) und mit 540 ml gesättigter Natriumbisulfatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase wird zweimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen wird fünfmal mit je 150 ml halbkonzentrierter Salzsäure, zweimal mit je 130 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an 40 g Kieselgel 60 (Fa. Merck) mit Benzol/Essigester 95,5 v/v und 90:10 v/v chromatographiert.

Ausbeute: 1,22 g

Fp.:  $190-192^{\circ}\text{C}$

3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-on

a) 3 $\beta$ -tert.-Butyldimethylsilyloxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-25-hydroxy-cholest-5-en-7-on

530 mg 3 $\beta$ -tert.-Butyldimethylsilyloxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on, gelöst in 30 ml abs. Dichlormethan, werden mit 460 mg m-Chlorperbenzoesäure versetzt und auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach 4 Stunden wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Ether gelöst und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert.

Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (502 mg) wird an Kieselgel 60 (Fa. Merck) mit Benzol/Essigester 90:10 v/v chromatographiert.

Ausbeute: 320 mg

Fp.:  $191-194^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ /Hexan) UV:  $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 11100$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $c=0,68$ )

b) 3 $\beta$ ,25-Dihydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-on

In einem 500 ml-Einhalskolben werden 5,5 g 3 $\beta$ -tert.-Butyldimethylsilyloxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -oxido-25-hydroxy-cholest-5-en-7-on in 100 ml Tetrahydrofuran

gelöst und mit 100 ml Eisessig sowie unter intensivem Schütteln mit 50 ml Wasser versetzt. Der Kolben wird mit einem Rückflußkühler versehen und das Reaktionsgemisch wird im Wasserbad auf 60°C erwärmt. Die Reaktion ist nach ca. 3 Tagen beendet (DC-Kontrolle), gegebenenfalls wird die Reaktionszeit verlängert. Nach vollständigem Umsatz kühlt man auf Raumtemperatur ab und dampft am Rotationsverdampfer bis zur beginnenden Kristallisation ein. Anschließend werden 200 ml Wasser zugegeben und der Niederschlag abgesaugt (G 3-Fritte). Mit destilliertem Wasser wird bis zur Neutralität gewaschen (Kontrolle mit Indikatorpapier). Den amorphen Filtrerrückstand löst man in Chloroform und trocknet die Lösung mit Natriumsulfat. Nach dem Absaugen des Natriumsulfats wird das Chloroform am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt (3,7 g Schaum) wird im folgenden Verfahren ohne weitere Reinigung acetyliert (siehe folgendes Beispiel).

c) 3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-on

In einem 250 ml-Einhalskolben werden 4,3 g 3 $\beta$ ,25-Dihydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-on in 50 ml frisch destilliertem Pyridin gelöst. Die Lösung kühlt man auf +10°C und versetzt portionsweise mit 50 ml Essigsäureanhydrid (Erwärmung des Kolbens vermeiden). Der Kolben wird verschlossen und man läßt ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen (DC-Kontrolle auf Vollständigkeit der Reaktion).

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter intensivem Rühren langsam in 300 ml Wasser gegossen. Anschließend wird noch 20 Minuten nachgerührt. Man läßt den feinkristallinen Niederschlag absitzen und filtriert ihn über eine Fritte (G 3) ab. Der Filtrerrückstand wird solange mit destilliertem Wasser gewaschen, bis dieser pyridin- und essigsäureanhydridfrei ist (Geruchsprobe). Das Rohprodukt (ca. 5 g) trocknet man im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid.

2,5 g des Rohprodukts (Gemisch aus ca. 90%  $\alpha$ -Epoxid und 10%  $\beta$ -Epoxid) werden in 50 ml Chloroform gelöst, mit 6 g Kieselgel Merck 60 versetzt. Das Chloroform wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das erhaltene Adsorbat gibt man auf eine Säule auf (100 g Kieselgel Merck 60, Durchmesser: 2 cm, Länge: 100 cm) und eluiert mit Benzol/Essigsäureethylester

7:3 (Fraktionsgröße: 15 ml). Die reines Epoxid enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, bei 40°C am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand am Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Ausbeute 1,7 g).

Durch Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan erhält man analysenreines Produkt.

Fp.: 118-120°C,  $[\alpha]_D^{25}$  (CH<sub>3</sub>OH) = -26,8° UV(CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  = 232 nm,  $\epsilon$  = 11234

3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-(4-methylphenylsulfonyl)-hydrazon

Umsetzung von 3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-(4-methylphenyl-sulfonyl)-hydrazon

Die Umsetzung mit (4-Methyl-phenyl-sulfonyl)-hydrazid erfolgt in einem trockenen 100 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler unter anaeroben Bedingungen (schwacher Argonstrom). 4,8 g 3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-on werden in 100 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 4 g (4-Methyl-phenyl-sulfonyl)-hydrazid versetzt. Der Kolben wird mit Aluminiumfolie vor Lichteinfluß geschützt. Anschließend kocht man das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückfluß und läßt danach 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Sollte die Reaktion unvollständig sein (DC-Kontrolle), wird nochmals 1 g (4-Methyl-phenyl-sulfonyl)-hydrazid zugegeben, das Reaktionsgemisch weitere 3 Stunden zum Sieden erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur aufgearbeitet.

Zur Aufarbeitung gibt man 15 g Kieselgel 60 (Merck) zu und destilliert das Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer ab. Das so erhaltene Adsorbat gibt man auf eine Säule auf (150 g Kieselgel, Durchmesser: 3 cm, Länge: 60 cm), die mit Aluminiumfolie gegen Lichteinfluß geschützt wird. Elution mit Benzol/Chloroform 1:1 (Fraktionsgröße: 15 ml) ergibt unumgesetztes Ausgangsmaterial (ca. 0,5 l Eluat). Nachfolgende Elution mit Benzol/Chloroform 3:7 ergibt Verbindung 9 (ca. 1,5 l) Eluat, wobei noch (4-Methyl-phenyl-sulfonyl)-hydrazid mitenthalten sein kann. Das Eluat wird am Rotationsverdampfer vorsichtig eingedampft. Die Ausbeute beträgt 5,4 g

(85%) des Tosylhydrazons (verunreinigt mit (4-Methyl-phenyl-sulfonyl)-hydrazid) als Öl bzw. öliger Schaum. Aus Ethylacetat/Hexan erhält man weiße Kristalle.

Fp.: 156-159°C

**3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholesta-5,7-dien**

In einem 250 ml-Dreihalskolben werden 6,4 g 3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -epoxy-cholest-5-en-7-(4-methyl-phenyl-sulfonyl)-hydrazon eingewogen und 100 ml absolutisiertes Toluol (gereinigt und von Lithiumhydrid oder Lithium-aluminiumhydrid abdestilliert) zudestilliert. Der Kolben wird unter Argonbegasung mit einem Rückflußkühler versehen und mit Aluminiumfolie abgedunkelt. Zur Stereoidlösung gibt man 5 g Lithiumhydrid zu und erwärmt auf 100°C. Nach 60 Minuten ist die Umsetzung beendet. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und langsam (Gasentwicklung!) innerhalb von 5-10 Minuten in ein Gemisch aus 200 g Eis und 100 ml Methanol gegossen ((Abzug!)). Der Kolben wird mehrmals mit je 50 ml Toluol ausgespült und das Gemisch so lange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Im Scheidetrichter trennt man die wäßrige Phase ab und wäscht die organische Phase vier- bis sechsmal mit je 100 ml destilliertem Wasser bis zur Neutralität. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bei 30°C eingedampft. Das verbleibende Öl (ca. 4,1 g) löst man in 20 ml Chloroform, versetzt mit 10 g Kieselgel 60 und destilliert das Chloroform vorsichtig am Rotationsverdampfer ab. Das erhaltene Adsorbat gibt man auf eine Säule auf (20g Kieselgel 60, Durchmesser: 20 mm, Länge: 80 cm) und eluiert mit Benzol/Chloroform 6:4. Die dünnschichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das zurückbleibende ölige Dien wird durch mehrfaches Abziehen mit Methanol im Vakuum in einen festen Schaum überführt, der im Ölpumpenvakuum weiter getrocknet wird (3,2 g; 70% Ausbeute, Schmelzbereich 70-90°C). Der Schaum wird gut verschlossen unter Argon im Kühlschrank aufbewahrt.

UV(CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{\max}$  = 268 nm;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0,64 ppm(s, 3H, 18-H); 1,06(s, 3H, 19-H); 0,97(d, 3H, J 6,5 Hz, 21-H); 1,22(s, 6H, 26- und 27-H); 2,10(s, 3H, CH<sub>3</sub>CO); 3,06(d, 1H, J 3 Hz, 1-H); 3,28(d, 1H, J 2,5 Hz, 2-H); 5,40(m, 1H, 6- oder 7-H); 5,75(m, 1H, 7- oder 6-H).

**3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -epoxy-cholest-5-en-7-on**

100 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on in 10 ml Toluol werden mit 320 mg m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 4 Stunden bei 40°C gehalten. Die Reaktionslösung wird mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase neutral gewaschen und getrocknet. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt (96 mg) wird an Kieselgel (Woelm) mit Benzol/Essigester 75:25 v/v chromatographiert.

Ausbeute: 30 mg amorphe Substanz

$[\alpha]_D^{20} +12^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH)

**2 $\beta$ -Acetoxy-1 $\alpha$ -brom-3 $\beta$ ,25-dihydroxy-cholest-5-en-7-on**

In einen 100 ml Kolben werden 200 mg 3 $\beta$ -Acetoxy-25-hydroxy-cholesta-1,5-dien-7-on (0,438 mmol) in 40 ml THF gelöst und mit 3 bis 4 Tropfen Wasser versetzt. Zu dieser Lösung gibt man 1,05 g N-Bromacetamid (7,6 mmol) und rührt bei Raumtemperatur. Nach einer kurzen Induktionsperiode tritt eine orange Färbung auf, die im Verlauf der Reaktion in ein dunkles Rot übergeht. Im allgemeinen ist die Reaktion nach 2 bis 3 Stunden beendet. Durch Zugabe von 300 ml Eiswasser wird das Produkt ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol/Aceton umkristallisiert. Man erhält 240 mg (0,4 mmol) der Titelverbindung (91,3%).

Fp.: 183-186°C

$[\alpha]_D^{20}$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>) = -22,5°

**3 $\beta$ -Acetoxy-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -epoxy-25-hydroxy-cholest-5-en-7-on**

55 mg des im vorstehenden Beispiel hergestellten Bromhydrins werden in 18 ml mit Natriumacetat bei Raumtemperatur gesättigtem absoluten Ethanol gelöst. Die Lösung wird eine Stunde bei 80°C gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Eiswasser behandelt. Der Feststoff wird abgesaugt und aus Aceton kristallisiert. Man erhält das Epoxid in weißer kristalliner Form.

Fp.: 91-92°C

## 5-Chlor-2-methyl-pentan-2-ol

Zu einer aus 44 g Magnesium (1,8 Mol) und 112,6 ml (1,8 Mol) Methyljodid in 450 ml Diethylether hergestellten Methylmagnesiumjodid-Lösung werden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei - 5° bis +5°C 110 ml (0,79 Mol) 4-Chlorbuttersäureethylester in 80 ml Diethylether zugetropft. Nach 1 Std. wird mit Eis zersetzt und mit etwa 120 ml 6 n Salzsäure werden die gebildeten Salze aufgelöst und die Lösung auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase nochmals mit Diethylether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, dann über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und der Ether abdestilliert.

Durch fraktionierte Destillation (unter Argon) werden 62,4 g (78 l d. Th) 5-Chlor-2-methyl-pentan-2-ol als schwach gelbe Flüssigkeit vom  $K_{p18}$  72-75°C erhalten. Die Aufbewahrung erfolgt vorteilhaft über  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Die Darstellung dieser Verbindung durch Umsetzung von 1-Chloro-5-hexanon mit Methylgrignardlösung ist in DE 3525801 beschrieben.

## 5-Chlor-2-methyl-2-trimethylsilylox-pentan

41 g 5-Chlor-2-methyl-pentan-2-ol werden in 500 ml trockenem Chloroform gelöst. 27,3 g Imidazol wird hinzugefügt und unter schwacher Kühlung und Feuchtigkeitsausschluß 49,1 ml Trimethylchlorsilan unter Rühren zugetropft. Nach 1 Std. wird das gebildete Imidazolhydrochlorid abfiltriert, die Chloroform-Lösung mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  intensiv gerührt, dann vom Trockenmittel abfiltriert und das Chloroform unter Zugabe von Kaliumhydroxid-Splittern bei vermindertem Druck abdestilliert. Durch fraktionierte Destillation werden 38,5 g (61 l) 5-Chlor-2-methyl-trimethylsilyloxy-pentan als farblose Flüssigkeit vom  $K_{p18}$  74-76°C erhalten. Die Aufbewahrung erfolgt vorteilhaft über  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .



## 38,25-Dihydroxy-24-homo-cholest-1,5-dien

Unter Feuchtigkeitsausschluß und schwachem Argondruck werden 2,28 g Magnesiumspäne mit 30 ml trockenem Tetrahydrofuran überschichtet und mit 0,27 ml 1,2-Dibromethan versetzt. Nach 5 Minuten wird bei ca. 60-70°C ein Gemisch aus 12 g 5-Chlor-2-methyl-2-trimethylsilyloxy-pentan, 1,3 ml 1,2-Dibromethan und 100 ml trockenem Tetrahydrofuran während 30 Minuten unter Rühren zugetropft und anschließend wird die graugrüne Lösung noch 2 Std. bei etwa 75°C weitergerührt. Nach dem Abkühlen wird die Grignard-Lösung mit einer Sicherheitspipette unter Argon vom unumgesetzten Magnesium abgezogen, in einen Sulfierkolben überführt und auf etwa -10°C abgekühlt. Unter Rühren und Argon als Schutzgas wird eine Lösung von 3 g (20S)-20-Tosyloxymethyl-1,5-pregnadien-38-ol in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran zugegeben. Unmittelbar anschließend werden 110 mg fein gepulvertes und trockenes Kupfer-I-jodid hinzugefügt und weitere 2 Std. bei 0°C gerührt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht stengelassen. Dann wird das Gemisch in 500 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Benzol nachextrahiert. Nach Vereinigen der organischen Phasen, Neutralwaschen, Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Filtrieren und Einengen am Vakuumrotationsverdampfer erhält man ein leicht gelbliches Öl. Zur Abspaltung der Schutzgruppe wird in 100 ml 80%igem Tetrahydrofuran gelöst und mit 1,2 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 1 Std. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf einen pH-Wert von 7 eingestellt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach mehrmaligem Abziehen mit trockenem Aceton erhält man 1,95 g der Titelverbindung (76 % d.Th) als farblose Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Aceton bei 162-164°C schmelzen;

$[\alpha]_D^{20}$  (c=1,  $\text{CHCl}_3$ ) -6°

38-Acetoxy-24-homo-cholest-1,5-dien-25-ol

2,3 g 38,25-Dihydroxy-24-homo-cholest-1,5-dien werden in 10 ml trockenem Pyridin gelöst, auf  $-5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und unter Rühren mit 4 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Danach wird bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz unter intensivem Durchschütteln auf Eiswasser gegossen. Dabei fallen 2,1 g 38-Acetoxy-24-homo-cholest-1,5-dien-25-ol als farblose Kristalle aus;

Fp.:  $103-104^{\circ}\text{C}$ .

3,25-Dihydroxy-24-homo-23,24-dimethyl-cholesta-1,5-dien

4,0 g (9,65 mmol) 38-Hydroxy-24-bishomo-chola-1,5-diensäuremethylester, gelöst in 40 ml Diethylether, werden bei  $0^{\circ}\text{C}$  langsam mit 23 ml einer 1,74molaren Etherlösung von Ethylmagnesiumbromid (40,0 mmol) versetzt. Nach 2 Std. Schütteln, wobei sich die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, wird vorsichtig Eiswasser zugegeben. Danach werden 40 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Lösung noch zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat und Natriumcarbonat getrocknet. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wird der Rückstand aus Ether/Methanol (20:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 3,12 g (73 %), weiße Kristalle

Fp.  $144-145^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20}$  ( $c=1, \text{CHCl}_3$ )  $0^{\circ}$ .

Die weitere Umsetzung (Oxidation in 7-Position, Epoxidierung, Hydrazidbildung, Einführung der Doppelbindung) zum letztendlich gewünschten Produkt der allgemeinen Formel Ia erfolgt analog zu den vorstehenden Synthesebeispielen.

### Herstellung der Ausgangsprodukte zur Grignardierung

#### 1. 3 $\beta$ -Hydroxy-24-bishomo-chola-1,5-dien-säure und deren Methylester

500 mg (1,13 mMol) 3 $\beta$ -Hydroxy-20-iodmethyl-1,5-pregnadien, gelöst in 30 ml DMF werden unter Luft- und Feuchtigkeitsschluss mit 500 mg (1,62 mMol) wasserfreiem Mangan(II)-iodid und 340 mg (1,13 mMol) Nickelchelatkomples der allgemeinen Formel VI bzw. VI' (L=2,2'-Dipyridyl) versetzt.

Nach 8 Std. Rühren bei 30°C ist die zunächst weinrote Suspension des Nickelkomplexes klar und grün gefärbt. Es werden nochmals 185 mg (0,61 mMol) und nach weiteren 8 Std. 145 mg (0,48 mMol) des Nickelchelats zugegeben. Die rote Farbe der Reaktionsmischung bleibt nun erhalten. Parallel zur Farbänderung wird der Verlauf der Reaktion mittels Dünnschichtchromatografie (DC) verfolgt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser und verdünnter Salzsäure aufgenommen, die wässrige Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Wasser, Thio-sulfatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen und über Natrium-sulfat getrocknet. Das Extraktionsmittel wird vollständig abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.  
Ausbeute: 330 mg,  $F_p = 180-182^\circ\text{C}$ .

330 mg (0,82 mMol) der so hergestellten Steroidcarbonsäure werden in wässrigem Methanol mit etherischem Diazomethan verestert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 284 mg,  $[\alpha]_{20}^D = -5^\circ$  (in Chloroform)

Sowohl die Säure als auch der Methylester erweisen sich in der HPLC als jeweils einheitliche Verbindungen.

### 38-Hydroxy-24-bishomo-chol-5-en-säure und deren Methylester

800 mg (1,81 mMol) 38-Hydroxy-20-iodmethyl-5-pregnen werden mit 500 mg (1,62 mMol) Mangan(II)-iodid und 1010 mg (4,18 mMol) des Nickelkomplexes der allgemeinen Formel VI bzw. VI' (L=N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) in 30 ml Dimethylformamid gelöst und 2 h im Ultraschallbad zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung zur Steroidcarbonsäure erfolgt analog wie unter 1.

Die Veresterung der Säure erfolgt nach einer Vorschrift von MANDAL (Ind. J. Chem. 22B (1983), 505) mit Methanol und Trimethylchlor-silan, Umkristallisation aus Aceton.

Ausbeute: 430 mg. (Methylester)  $F_p = 115-119^\circ\text{C}$

### 20-tert. Butyl-diphenyl-silyloxy-methyl-pregna-1,5-dien-3-on (2)

8 g (24,3 mMol) (20S)-20-Hydroxymethyl-1,5-pregnadien-3-on werden in 200 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 8 g (120 mMol) Imidazol und 13 g (45 mMol) tert. Butyldiphenylsilylchlorid versetzt und bei 40-80°C eine Stunde gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle: Kieselgel Merck, Laufmittel Benzol/Aceton 9:1) wird in Eiswasser gegossen, das abgeschiedene gelbliche Öl abgetrennt und die wässrige Schicht mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Dieser Extrakt wird mit dem abgetrennten Öl vereinigt, mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 20 g eines zähen gelblichen Öles, das durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 Merck, 0,063-0,2 mm, Elution mit Hexan/Essigsäureethylester bis zum Verh. 80:20) gereinigt wird. Nach dem Einengen des Eluats verbleiben 11,9 g farbloses Öl (ca. 100 %), das noch Reste des Silylierungsreag. enthält, die nur schwierig zu entfernen sind. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\sqrt{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1658, 1580, 1496, 1426, 1378.

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 0,74 (s, 3H, 18-H); 1,10 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,17 und 1,19 (d, 3H, 21-H); 1,23 (s, 3H, 19-H); 2,88 und 2,96 (d, 1H, H-4 eq.); 3,30-3,45 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}-$ ); 5,43 und 5,44 (d, 1H, 6-H); 5,88-5,93 und 6,92-7,62 (dd, jeweils 1H, AB-System 1-H und 2-H); 7,38-7,78 (m, aromatische H).

20-tert. Butyldiphenylsilyloxymethyl-3 $\beta$ -hydroxy-pregna-1,5-dien (3)

6 g (150 mMol) Natriumborhydrid werden in 250 ml absol. Ethanol gelöst, die Lösung auf  $-25^\circ\text{C}$  abgekühlt und unter Rühren innerhalb 30 Minuten mit 10 g (90 mMol) wasserfreiem Calciumchlorid in 250 ml absol. Ethanol unter Rühren versetzt. Man rührt bei  $-25^\circ\text{C}$  weitere 30 Minuten und gibt die Mischung anschließend innerhalb von 10 Minuten zu einer auf  $-25^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 10 g (18 mMol) **2** in 350 ml absol. Ethanol.

Die Mischung wird 30 Minuten bei tiefer Temperatur gerührt und nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle: Kieselgel Merck, Laufmittel Benzol/Aceton 9:1) mit 200 ml Aceton, 350 ml Wasser verdünnt und mit 6N HCl auf einen pH von 3 gebracht. Man verdünnt mit einer größeren Menge Wasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus, wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet und engt im Vakuum ein.

Der Rückstand (11 g) wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 Merck, 0,063 - 0,2 mm, Elution mit Hexan/Essigsäureethylester bis zum Verh. 60:40) gereinigt. Man erhält 7,9 g (77 %) kristallines Produkt.

Fp. 138 -  $142^\circ\text{C}$ ,

20-tert.8Butyldiphenylsilyloxymethyl-38-isobutyloxy-carbonyloxy-pregna-1,5-dien (4)

4,5 g (7,5 mMol) 3 werden in 60 ml Pyridin (getrocknet über KOH) gelöst, mit 1 ml (10 mMol) Chlorkohlensäureisobutylester versetzt und auf 40°C erwärmt.

Nach erfolgter Umsetzung (ca. 30 Minuten, DC-Kontrolle: Kieselgel Merck, Laufmittel Benzol/Aceton 9:1) wird die Mischung in Eiswasser gegossen und vom gebildeten Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, in Methylenchlorid aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, die Lösung getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Man erhält 5,1 g (97 %) einer zähen gelben Masse, die aus Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 4,8 g (90 %)

Fp. 98 - 101°C

38-Isobutyloxy-carbonyloxy-22-tert.butyl-diphenyl-silyloxy-pregna-1,5-dien-7-on (5)

3,2 g (4,7 mMol) 4 werden in 25 ml absol. Benzol gelöst und mit 0,2 g (0,8 mMol) wasserfreiem Natriumdichromat, das mit 0,2 g Kieselgel (Merck 60, 0,2-0,5 mm) verrieben wurde, versetzt. Man fügt 12 ml (20 mMol) tert.-Butylhydroperoxid (80%ig) zu und rührt bei 40-60°C intensiv 6 Stunden unter Argon.

Nach beendeter Umsetzung (DC-Kontrolle: Kieselgel Merck, Laufmittel Benzol/Aceton 20:1) verdünnt man mit Ether bis zur vollständigen Fällung des Chromatkomplexes, filtriert von diesem ab und engt im Vakuum ein.

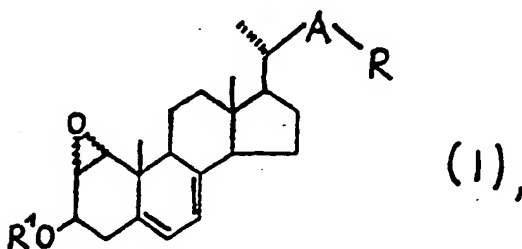
Der zähe braune Rückstand (3,5 g) wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60 Merck, 0,063-0,2 mm, Elution mit Hexan/Essigsäure-ethylester bis zum Verh. 90:10) gereinigt.

Man erhält 2,6 g (82 %) reines kristallines farbloses Produkt, das aus Methanol umkristallisiert werden kann;

Fp. 108-112°C.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Calcitriol (1 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholecalciferol) sowie von seitenketten-modifizierten Abkömmlingen von Calcitriol der allgemeinen Formel I



worin

die 1,2-Epoxygruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig ist,

und

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, eine alkylsubstituierte Silyl-, eine Acyl-, Aryl-, Alkoxycarbonyl- oder Alkoxyalkylgruppe jeweils mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkyl-, Acyl- bzw. Alkoxyrest sowie entweder

A eine Methylengruppe und

R den Rest  $-(CH_2)_n-CH_2-CR^2R^3OH$ , in welchem n für eine ganze Zahl von 1 bis 7,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander jeweils für ein Wasserstoffatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem endständigen Kohlenstoffatom der Seitenkette für einen Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl- oder -hexylring stehen,

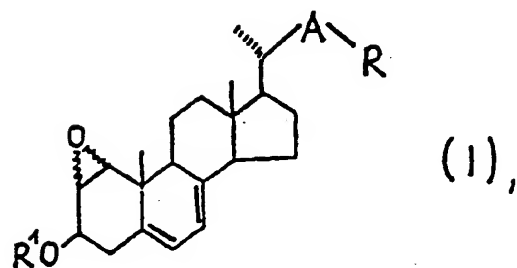
oder

A eine direkte Bindung und

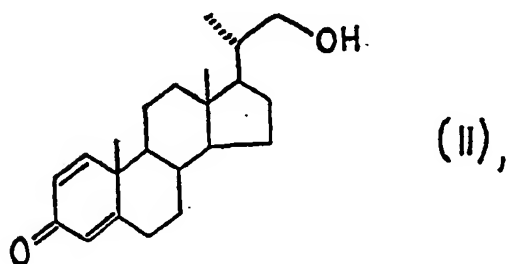
R einen Carbaldehydrest  $-CHO$

bedeuten.

2. Verfahren zur Herstellung von Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel I

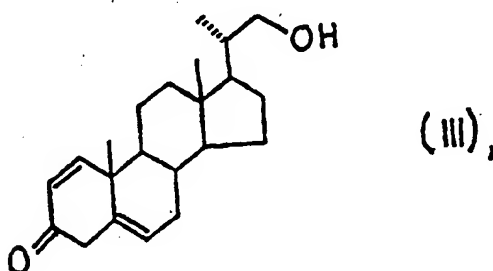


worin  $R^1$ , A und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß (20S)-20-Hydroxymethyl-1,4-pregnadien-3-on (Formel II)





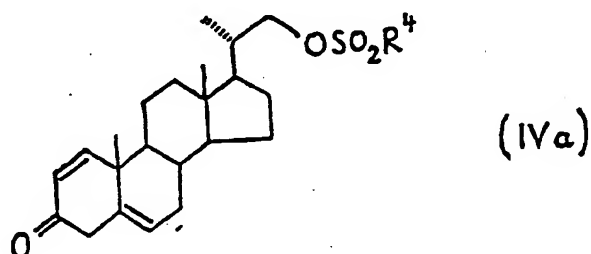
mit einem Alkalisalz eines aliphatischen  $C_1$ - bis  $C_5$ -Alkohols in etherischer Lösung zum (20S)-20-Hydroxymethyl-1,5-pregnadien-3-on (Formel III)



isomerisiert,

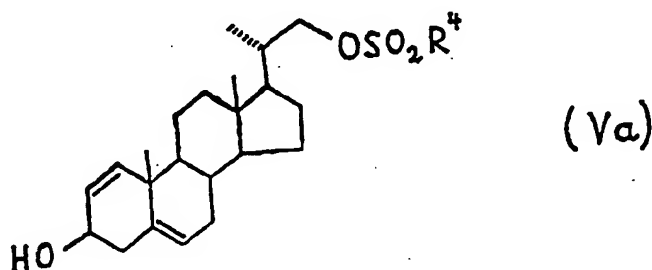
und dann entweder a), wenn in der herzustellenden Verbindung der allgemeinen Formel I A eine Methylengruppe und R den Rest  $-(CH_2)_n-CH_2-CR^2R^3OH$  bedeuten soll,

diese Verbindung der Formel III mit einem aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäurechlorid der allgemeinen Formel  $R^4-SO_2-Cl$  ( $R^4$  = Phenyl- oder  $C_1$ - bis  $C_4$ -Alkylrest) unter Zusatz einer Base unterhalb oder bei Raumtemperatur in die entsprechende 20-Sulfonyloxymethyl-Verbindung der allgemeinen Formel IVa

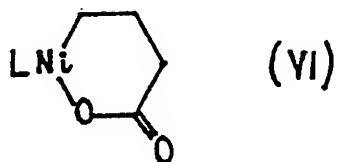


überführt

und diese Verbindung mit einem komplexen Metallhydrid in alkoholischer und/oder etherischer Lösung zur entsprechenden  $3\beta$ -Hydroxyverbindung der Formel Va

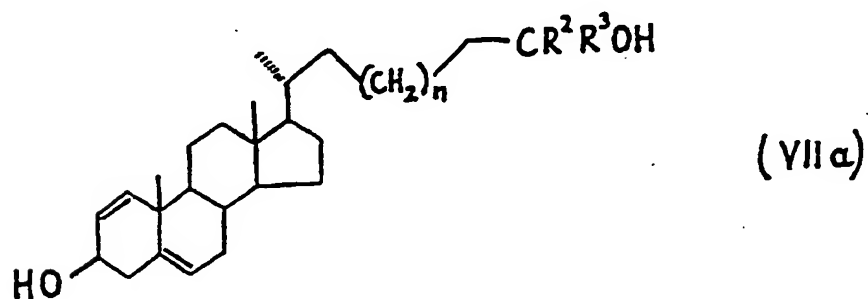


reduziert, dann in dieser Verbindung, gegebenenfalls nach Überführung des Tosylats in das entsprechende Bromid oder Jodid, die Seitenkette entweder durch bekannte Verfahren oder durch Umsetzung mit einem Nickel-chelatkomplex der allgemeinen Formel VI

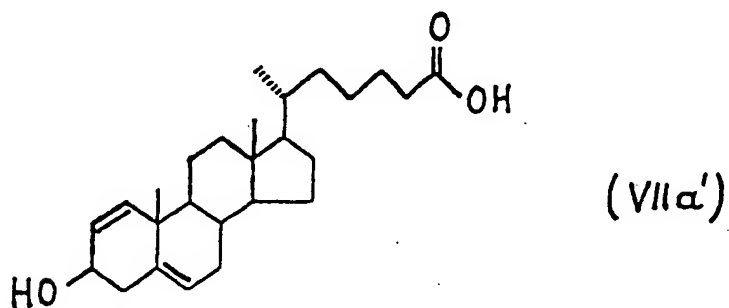


worin

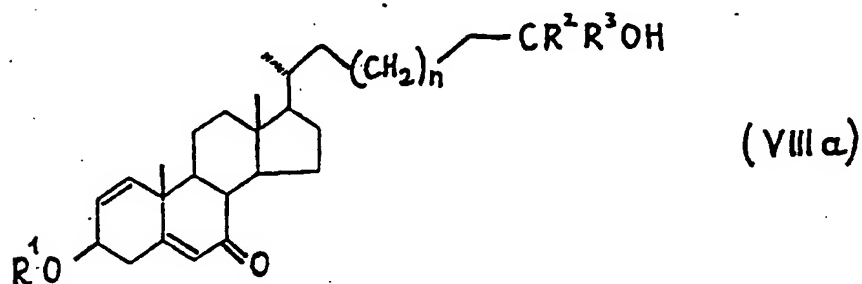
L einen 2,2'-Dipyridylrest (dipy) oder dessen Alkylsubstitutionsprodukt oder Ethylendiamin bzw. dessen N-alkylierte Derivate bedeutet, in organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen bei einer Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und 55°C und unter Zusatz eines wasserfreien Mangan(II)-salzes, wobei für L=dipy die Reaktion unter heterogenen Bedingungen und für L=Ethylendiamin bzw. dessen N-alkylierte Derivate in homogener Phase bei gleichzeitiger Einwirkung von Ultraschall durchgeführt wird und die Reaktionsprodukte sauer hydrolysiert werden, unter Erhalt einer Verbindung der allgemeinen Formel VIIa



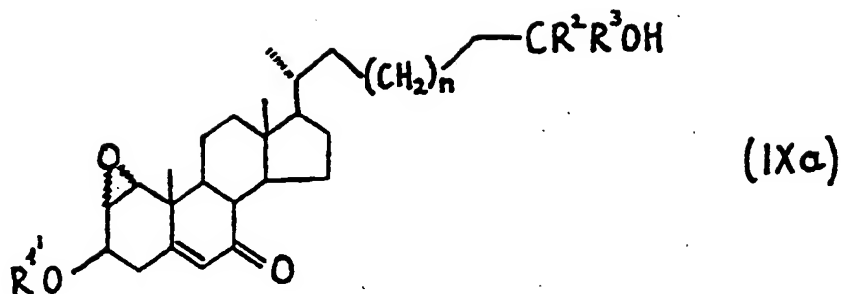
worin  $R^2$  und  $R^3$  die bereits angegebene Bedeutung haben, bzw. im Falle, daß mit VI umgesetzt wurde, eine Verbindung der allgemeinen Formel VIIa'



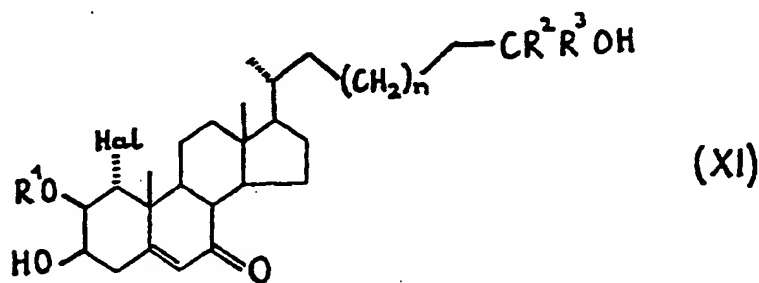
deren Säuregruppe gegebenenfalls derivatisiert werden kann, aufgebaut, und anschließend eine Verbindung der allgemeinen Formel VIIa oder VIIa' im Fall der Verbindung der allgemeinen Formel VIIa' nach deren doppelten Grignardierung mit einer Verbindung  $R^{23}MgHal$  ( $R^{23}=R^2=R^3$ ; Hal=Cl, Br, J), zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VIIla



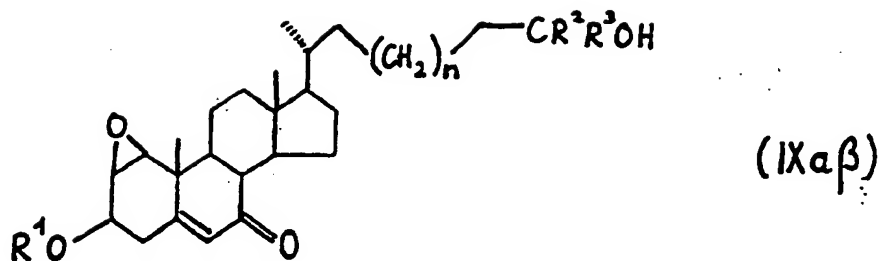
nach Schutz der sekundären OH-Gruppe, oxidiert und diese gegebenenfalls, wenn nicht  $R^1$  bereits eine alkylsubstituierte Silylgruppe bedeutet, über die freie 3-Hydroxyverbindung in den entsprechenden 3-Silylether überführt und dieser zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IXa



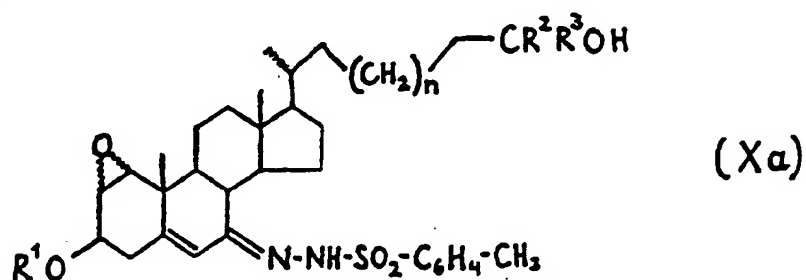
worin  $R^1$  den alkylsubstituierten Silylrest bedeutet, (1,2 $\alpha$ -Epoxid) oder, wenn nicht  $R^1$  bereits eine Acyl- oder Aroylgruppe bedeutet, über die freie 3-Hydroxyverbindung in die entsprechende 3-Acyloxyverbindung überführt, und diese zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IXa, worin  $R^1$  eine Acyl- oder Aroylgruppe bedeutet (1,2 $\beta$ -Epoxid) epoxidiert, oder die Verbindung der allgemeinen Formel VIIIfa, worin  $R^1$  eine Acyl- oder Aroylgruppe bedeutet, mit einer positiviertes Halogen, insbesondere positiviertes Brom enthaltenden Verbindung in eine Verbindung der allgemeinen Formel XI



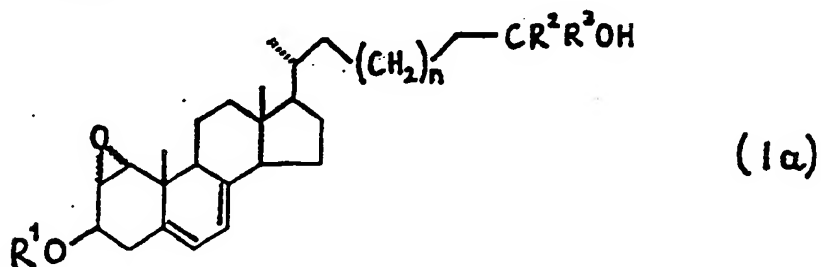
überführt und diese mit einer schwachen Base in ein 1,2 $\beta$ -Epoxid der allgemeinen Formel IXa $\beta$



umgewandelt, gegebenenfalls in IXa der 3-Silylether gespalten und über die freie 3-Hydroxyverbindung gegebenenfalls in die entsprechende 3-Acyloxyverbindung (IXa mit  $R^1 = \text{Acy}$ ) umgewandelt und mit Tosylhydrazin  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-NH-NH}_2$  in das Tosylhydrazid der allgemeinen Formel Xa

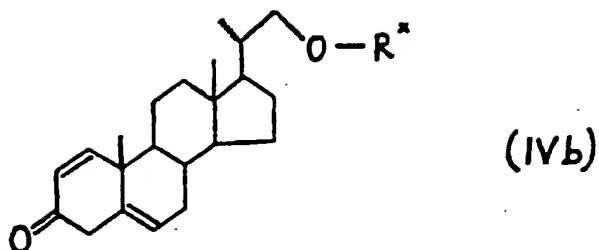


überführt und dieses mit Lithiumhydrid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia.



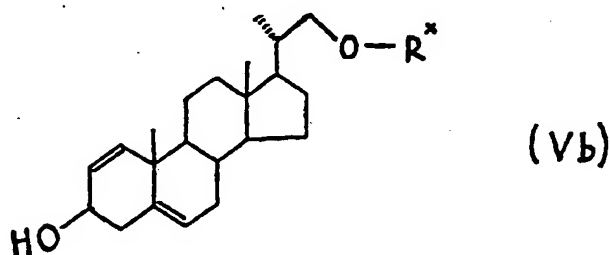
umgesetzt

oder b), wenn in der herzustellenden Verbindung der allgemeinen Formel I A eine direkte Bindung und R einen Carbaldehydrest  $-\text{CHO}$  bedeuten soll, in der Verbindung der Formel III eine leicht abspaltbare Schutzgruppe  $\text{R}^x$  unter Erhalt des entsprechenden (20S)-20-substituierten-Methyl-1,5-pregnadien-3on IVb

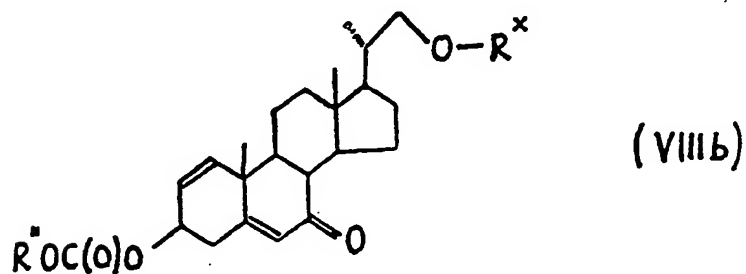


eingeführt.

und dieses mit einem komplexen Metallhydrid analog dem Reaktionsschritt IVa  $\rightarrow$  Va zur entsprechenden 3-Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel Vb

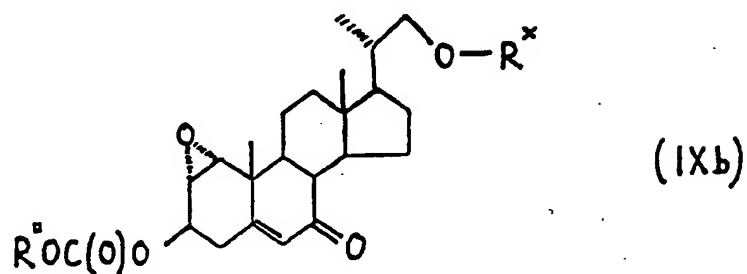


reduziert und darin die 3-Hydroxygruppe mit einem Alkoxy-carbonylchlorid der allgemeinen Formel  $R^xOC(O)Cl$  ( $R^x$  ist ein gerad-oder verzweigtkettiger Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen) in Gegenwart einer Base verestert und anschließend der erhaltene Ester analog dem Reaktionsschritt VIIa bzw. VIIa'  $\rightarrow$  VIIa in Allylposition zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel VIIIb



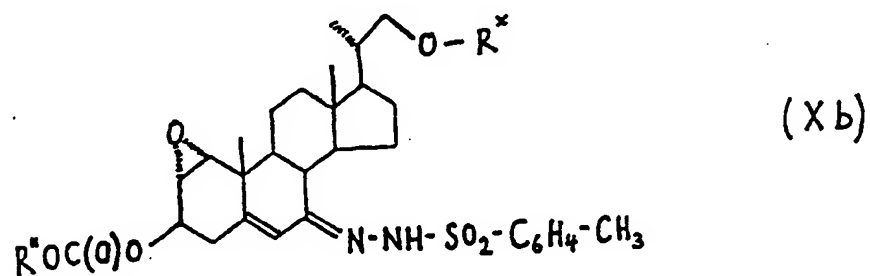
oxidiert.

diese Verbindung analog dem Reaktionsschritt VIIIa  $\rightarrow$  IXa zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IXb

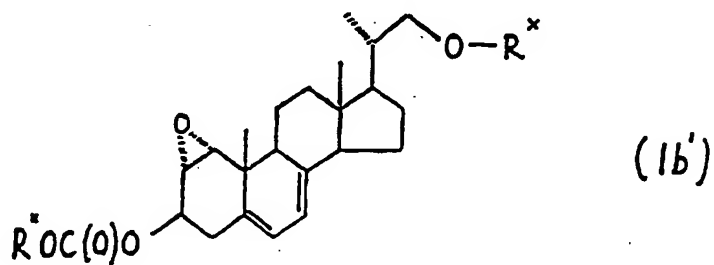


epoxidiert.

diese Verbindung analog dem Reaktionsschritt IXa  $\rightarrow$  Xa mit Tosylhydrazon in das entsprechende Tosylhydrazid der allgemeinen Formel Xb

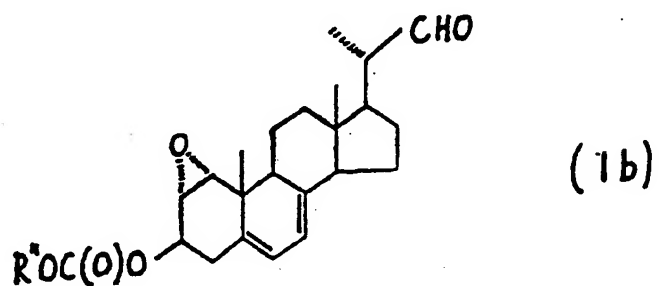


überführt, dieses anschließend analog dem Reaktionsschritt Xa  $\rightarrow$  Ia mit Lithiumhydrid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ib'



umgesetzt.

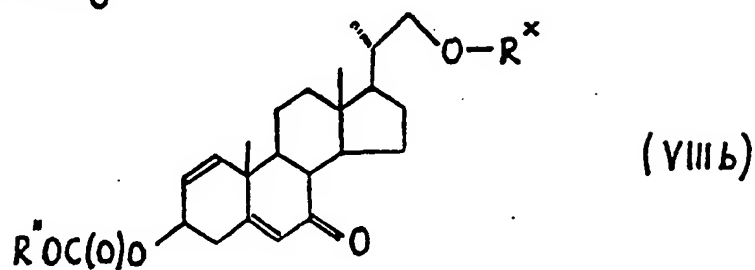
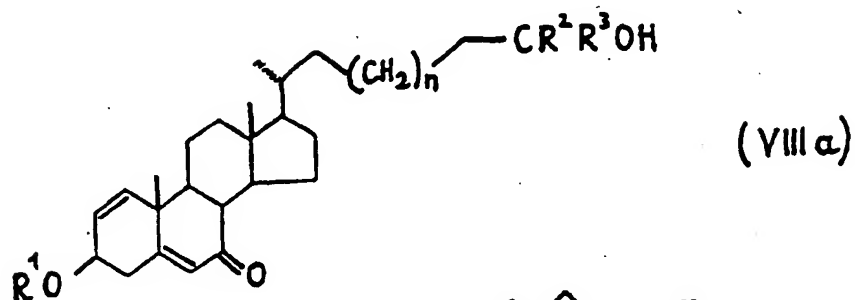
die Schutzgruppe  $R^X$  unter milden Bedingungen abgespalten, die gebildete 20-Hydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel Ib\* schließlich zum entsprechenden 20-Aldehyd der allgemeinen Formel Ib.



oxidiert und anschließend gewünschtenfalls der 3-Alkoxy-carbonylester durch gängige Verfahren in einen anderen, vorstehend unter  $R^1$  genannten Substituenten umgewandelt wird.



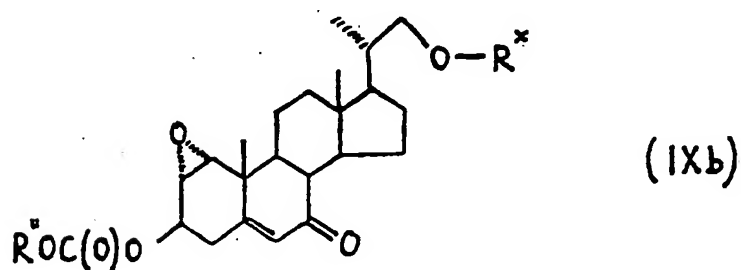
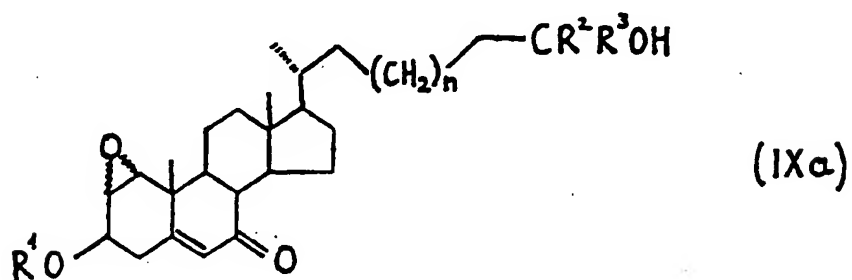
## 3. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VIIIa und VIIIb



worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n$  bzw.  $R^-$  und  $R^x$  die bereits in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben.

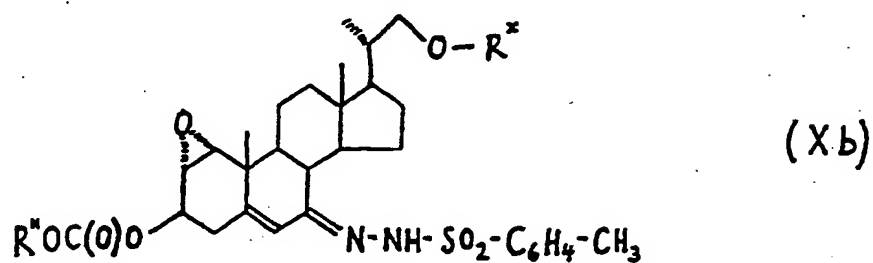
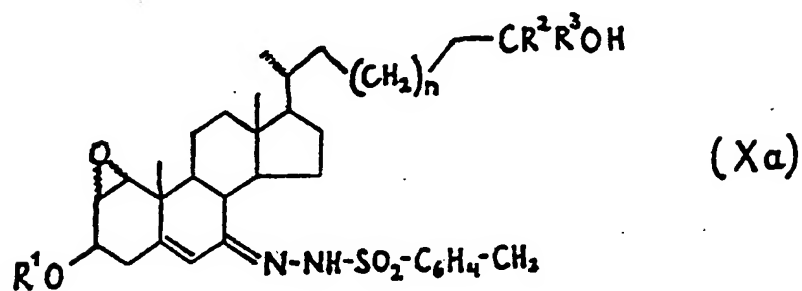
## 4. Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln IXa und IXb



worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n$  bzw.  $R^-$  und  $R^x$  die bereits in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben.

5. Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln Xa und Xb



worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^-$  und  $R^x$  die bereits angegebene Bedeutung haben.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 92/128

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07 J71/00; C07J9/00; C07J51/00; //C07C401/00		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched *		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>5</sup>	C07J	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0 321 572 (KURARAY CO. LTD) 28 June 1989 see examples 43, 44	1
A	DE, A, 2 546 715 (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD.) 29 April 1976 see page 3	3,5
A	GB, A, 1 496 319 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 30 December 1977 see the whole document	1
A	US, A, 022 768 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 10 May 1977 see the whole document	
A	DD, A, 286 361 (VEB JENAPHARM) 24 January 1991 see example 3	3
P,X	DD, A, 288 608 (VEB JENAPHARM) 4 April 1991 see claim 4	3
-----		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
7 May 1992 (07.05.92)		20 May 1992 (20.05.92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 9200128  
SA 56693**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 07/05/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0321572	28-06-89	WO-A- 8807545	06-10-88
DE-A-2546715	29-04-76	AU-A- 8591375	28-04-77
		BE-A- 834713	16-02-76
		CA-A- 1055484	29-05-79
		CH-A- 620453	28-11-80
		FR-A, B 2303026	01-10-76
		GB-A- 1491296	09-11-77
		JP-A- 51065749	07-06-76
		US-A- 3966777	29-06-76
GB-A-1496319	30-12-77	JP-C- 1143477	26-04-83
		JP-A- 51100056	03-09-76
		JP-B- 57032055	08-07-82
		CA-A- 1069939	15-01-80
		CA-A- 1077028	06-05-80
		GB-A- 1496318	30-12-77
		GB-A- 1496317	30-12-77
		NL-A- 7602047	31-08-76
		SE-B- 409717	03-09-79
		SE-A- 7601605	30-08-76
		SE-A- 7811146	26-10-78
		SE-A- 7811147	26-10-78
US-A-4022768	10-05-77	None	
DD-A-286361		None	
DD-A-288608		None	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/DE 92/00128

Internationales Aktenzeichen

<b>I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 C07J71/00;	C07J9/00;	C07J51/00; //C07C401/00
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07J	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP,A,0 321 572 (KURARAY CO. LTD.) 28. Juni 1989 siehe Beispiele 43,44	1
A	DE,A,2 546 715 (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD.) 29. April 1976 siehe Seite 3	3,5
A	GB,A,1 496 319 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 30. Dezember 1977 siehe das ganze Dokument	1
A	US,A,4 022 768 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 10. Mai 1977 siehe das ganze Dokument	1
A	DD,A,286 361 (VEB JENAPHARM) 24. Januar 1991 siehe Beispiel 3	3
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anschrift nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts	
07. MAI 1992	20. 05. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	WATCHORN P.W. Peter Watchorn	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DD,A,288 608 (VEB JENAPHARM) 4. Apr 11 1991 siehe Anspruch 4  ---	3

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9200128  
SA 56693

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

07/05/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0321572	28-06-89	WO-A- 8807545	06-10-88
DE-A-2546715	29-04-76	AU-A- 8591375	28-04-77
		BE-A- 834713	16-02-76
		CA-A- 1055484	29-05-79
		CH-A- 620453	28-11-80
		FR-A, B 2303026	01-10-76
		GB-A- 1491296	09-11-77
		JP-A- 51065749	07-06-76
		US-A- 3966777	29-06-76
GB-A-1496319	30-12-77	JP-C- 1143477	26-04-83
		JP-A- 51100056	03-09-76
		JP-B- 57032055	08-07-82
		CA-A- 1069939	15-01-80
		CA-A- 1077028	06-05-80
		GB-A- 1496318	30-12-77
		GB-A- 1496317	30-12-77
		NL-A- 7602047	31-08-76
		SE-B- 409717	03-09-79
		SE-A- 7601605	30-08-76
		SE-A- 7811146	26-10-78
		SE-A- 7811147	26-10-78
US-A-4022768	10-05-77	Keine	
DD-A-286361		Keine	
DD-A-288608		Keine	

EPO FORM P0073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82